

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Krka 250 mg Filmtabletten

Clarithromycin Krka 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

250 mg: Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

500 mg: Jede Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

250 mg: ovale, bikonvexe, leicht braungelbe Filmtabletten.

500 mg: ovale, bikonvexe, leicht braungelbe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Krka wird angewendet zur Behandlung von der folgenden bakteriellen Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter, wenn jene durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Bakterielle Pharyngitis
- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnose)
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnose)
- Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen (z.B. Impetigo, Erysipel, Erythrasma)
- In adäquater Kombination mit den entsprechenden antibakteriellen Therapieschemata und einem geeigneten Ulkus-Therapeutikum zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit Ulzera, die durch *Helicobacter pylori* verursacht wurden (siehe Abschnitt 4.2.).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Clarithromycin Krka Filmtabletten hängt von der Art und Schwere der Infektion ab und ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)

Die übliche empfohlene Dosis von Clarithromycin bei Erwachsenen beträgt eine 250 mg Tablette

zweimal täglich. Die Dosis kann bei schwereren Infektionen auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden. Die übliche Therapiedauer beträgt 6 bis 14 Tage.

Clarithromycin Krka 500 mg Filmtabletten:

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/praktikabel sind, steht eine weitere Stärke dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Kinder unter 12 Jahren:

Die Anwendung von Clarithromycin Tabletten wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht. Es wurden klinische Studien an Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit einer Clarithromycin Suspension für Kinder durchgeführt. Daher soll bei Kindern unter 12 Jahren eine Clarithromycin Suspension für Kinder verwendet werden (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

Eradikation von H. pylori bei Erwachsenen

Für die Kombinationsbehandlung von H. pylori-Infektionen sind die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von H. pylori zu beachten.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min soll die Dosis von Clarithromycin auf die Hälfte reduziert werden, d.h. 250 mg einmal täglich oder 250 mg zweimal täglich bei schwereren Infektionen. Eine Behandlung bei diesen Patienten soll über eine Dauer von 14 Tagen nicht hinausgehen.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunktion

Bei der Verabreichung von Clarithromycin an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet.

Art der Anwendung:

Die Filmtabletten müssen als Ganzes mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) geschluckt werden.

Clarithromycin Krka Filmtabletten können unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Clarithromycin darf Patienten mit QT-Verlängerung (kongenitale oder dokumentierte erworbene QT-

Verlängerung) oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor, Ivabradin oder Ranolazin ist kontraindiziert.

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

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da dies zu Ergotismus führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

Clarithromycin darf aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) verwendet werden, die größtenteils durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin ist bei Patienten, die an schwerem Leberversagen in Verbindung mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden, kontraindiziert.

Wie bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin verwenden, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei der Verabreichung von Clarithromycin an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion: In erster Linie wird Clarithromycin über die Leber metabolisiert. Vorsicht ist daher geboten bei Verabreichung des Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Vorsicht ist auch geboten, wenn Clarithromycin Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht wird (siehe auch Abschnitt 4.3). Leberfunktionsstörung, einschließlich erhöhte Leberenzyme und hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis, mit oder ohne Gelbsucht, wurde mit Clarithromycin berichtet. Diese Leberfunktionsstörung kann schwerwiegend sein und ist normalerweise reversibel.

Fälle von 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 nach über zwei Monaten 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 müssen durchgeführt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, müssen vermieden werden.

Nach der Markteinführung gab es Berichte über eine 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 dieser Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Colchicin 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 zur Vorsicht geraten. Eine Überwachung der Gleichgewichts- und Hörfunktion muss während und nach der Behandlung durchgeführt werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Es wurden bei Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, einschließlich Clarithromycin, eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet, welche die kardiale Repolarisation widerspiegelt, die ein Risiko von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardien bedingen können (siehe Abschnitt 4.8). Aufgrund des erhöhten Risikos von QT-Verlängerungen und ventrikulären Arrhythmien (einschließlich Torsade de Pointes) ist die Einnahme von Clarithromycin kontraindiziert bei Patienten die Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin einnehmen, bei Patienten mit Elektrolytstörungen, wie Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie und bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten QT-Verlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.3).

Darüber hinaus sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörung oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QT-Verlängerung einhergehen, abgesehen von denen, die kontraindiziert sind.

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

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 muss 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 verwendet werden kann.

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

Clarithromycin muss immer dann mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln verwendet wird, 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 mit anderen Statinen muss mit Vorsicht geschehen. Eine Rhabdomyolyse wurde bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Statine eingenommen hatten. Daher müssen 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 Statindosis zu verschreiben. Die Anwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängt (z.B. Fluvastatin), 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 zu einer signifikanten Hypoglykämie führen. Eine sorgfältige Glucoseüberwachung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulantien

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 Antikoagulantien gleichzeitig erhalten, müssen INR und Prothrombinzeit häufig überwacht werden. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und direkten oralen Antikoagulantien wie z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung jeglicher antimikrobieller Therapie 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 einer erhöhten Anzahl von gegenüber Clarithromycin unempfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Wenn eine Superinfektion auftritt, muss eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung folgender Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerer Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin

Bei Patienten, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhalten haben, wurde eine Erhöhung der Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und zu kardialen Arrhythmien einschließlich ventrikulären Tachykardien, ventrikulärer Fibrillation und Torsade de pointes führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolidantibiotika den Metabolismus von Terfenadin verändern, was in erhöhten Spiegel 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 Wirkungen 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 akutem Ergotismus in Zusammenhang steht, der 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).

Orales Midazolam

Wenn Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zweimal täglich) verabreicht wurde, stieg die AUC von Midazolam nach oraler Gabe um das 7-fache. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine 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 muss 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 müssen 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. Außerdem 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-Hydroxy-Clarithromycin, einem Metabolit, der auch mikrobiologisch aktiv ist. Da die mikrobiologischen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin bei verschiedenen Bakterien unterschiedlich sind, könnte die beabsichtigte therapeutische Wirkung während einer gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Enzym-Induktoren beeinträchtigt sein.

Etravirin

Durch Etravirin wurde die Clarithromycin-Exposition gesenkt; jedoch waren die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin erhöht. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine reduzierte Aktivität gegenüber dem Mycobacterium avium-Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtkonzentration gegen diesen Erreger verändert sein; daher müssen 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 Steady-state Minimalkonzentration von Clarithromycin ($C_{\min}$) und einer Vergrößerung der Fläche unter der Kurve (AUC) von 33 % bzw. 18 %. Die Steady-state Konzentrationen des aktiven Metaboliten von 14-Hydroxy-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 zu 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-Hydroxy-Clarithromycin wurde festgestellt. Wegen der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Jedoch müssen 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 muss die Dosis von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance <30 ml/min muss 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 müssen 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.

Die Anwendung von Clarithromycin ist aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsade de Pointes bei Patienten, die die CYP3A-Substrate Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin erhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Anwendung von Clarithromycin ist auch kontraindiziert mit Ergotaminakaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin und Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor, Ivabradin und Ranolazin (siehe Abschnitt 4.3).

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

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die als CYP3A-Enzymsubstrate bekannt sind, insbesondere, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite aufweist (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat durch dieses Enzym weitgehend metabolisiert wird. Dosisanpassungen können in Betracht gezogen werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die im Wesentlichen durch CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin einnehmen, eng überwacht werden. Arzneimittel oder Arzneimittelklassen, von denen man weiß oder von denen vermutet wird, durch dasselbe CYP3A-Isozym metabolisiert zu werden, umfassen (jedoch ist diese Liste nicht vollständig) Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Ciclosporin, Disopyramid, Ibrutinib, Methylprednisolon, Midazolam (intravenös), Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban), atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel, die durch ähnliche Mechanismen durch andere Iso-Enzyme innerhalb des Cytochrom P450-Systems in Wechselwirkung treten, umfassen Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Die DOAKs Dabigatran und Edoxaban sind Substrate für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind ebenfalls Substrate für P-gp. Vorsicht ist bei der Anwendung von Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen geboten, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

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 müssen die Patienten durch Elektrokardiogramme hinsichtlich einer QTc-Verlängerung überwacht werden. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid müssen während der Therapie mit Clarithromycin überwacht werden.

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

Hydroxychloroquin und Chloroquin

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

Orale Antidiabetika/Insulin

Es kann mit bestimmten hypoglykämischen 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 im 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 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 zu einer erhöhten Exposition des Phosphodiesterase-Hemmer führen. Eine Reduktion der Dosierungen von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil muss in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht werden.

Theophyllin, Carbamazepin

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

Orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Acenocoumarol)

In Einzelfällen kann es bei Patienten, die eine kombinierte Therapie von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien erhalten, zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und sogar toxischen Wirkungen dieser Arzneimittel kommen. Die International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeiten sollten bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Tolterodin

Der primäre Stoffwechselweg für Tolterodin geht über die 2D6-Isoform von Cytochrom P450 (CYP2D6). In einem Teil der Population, dem CYP2D6 fehlt, geht jedoch 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 Tolterodin-Dosierung 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 muss vermieden werden. Wenn intravenös verabreichtes Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin gegeben wird, muss der Patient genau überwacht werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Die Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle, wodurch die präsystemische Ausscheidung des Arzneimittels umgangen werden kann, führt wahrscheinlich und eher noch als nach oraler Anwendung, zu einer ähnlichen Wechselwirkung, wie sie nach intravenöser Midazolam Anwendung beobachtet wurde. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen müssen 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 Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS; z.B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Wirkungen auf das ZNS wird geraten.

Kortikosteroide

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

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

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

Eletriptan soll nicht gleichzeitig mit CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin verabreicht werden. Es gibt Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte über Arzneimittelinteraktionen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Ciclosporin, Tacrolimus, Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol.

Aminoglykoside

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

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch den Efflux-Transporter, P-glycoprotein (Pgp). 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. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Efflux-Transporter, P-glycoprotein (Pgp). 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 gegenüber Digoxin

führen. Erhöhte Serumkonzentrationen von Digoxin bei Patienten, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhalten, wurden ebenfalls in der Überwachung 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, müssen die Serumkonzentrationen von Digoxin sorgfältig überwacht werden.

Zidovudin

Eine gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin Tabletten und Zidovudin an HIV-infizierte erwachsene Patienten kann zu verminderten Zidovudinkonzentrationen im Steady-state führen. Da Clarithromycin die Resorption von gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin verändert, kann diese Wechselwirkung durch Staffelung der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin, um ein 4-Stunden-Intervall zwischen jeder Medikation zu ermöglichen, großteils vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint 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 Wirkstoffen, 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 Pharmakokinetikinteraktionen

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 gegenüber Clarithromycin und einer 70 %-igen Abnahme in der Exposition gegenüber 14-Hydroxy-Clarithromycin, mit einer 28 %-igen Vergrößerung der AUC von Atazanavir. Wegen der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Bei Patienten mit moderater Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min), muss die Dosis von Clarithromycin um 50 % verringert werden. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance <30 ml/min, muss die Dosis von Clarithromycin durch eine geeignete Formulierung von Clarithromycin um 75 % gesenkt werden.

Dosen von Clarithromycin größer als 1000 mg pro Tag dürfen nicht mit Protease-Hemmern gleichzeitig verabreicht werden.

Kalzium-Kanal-Blocker

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

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Hemmer von CYP3A, was zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung führt. Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von

Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die Itraconazol und Clarithromycin gleichzeitig einnehmen, müssen genau auf Anzeichen oder Symptome verstärkter oder verlängerter pharmakologischer Wirkungen 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 Gelatine kapseln, 1200 mg dreimal täglich) an 12 gesunde Freiwillige resultierte in Werten von AUC und C_{max} im 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 Wirkstoffe über eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Dosen/Formulierungen gleichzeitig verabreicht werden. Beobachtungen von Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die die Formulierung der weichen Gelatine kapseln verwendet haben, sind möglicherweise nicht repräsentativ für die bei Anwendung der Hartkapseln von Saquinavir gefundenen Wirkungen. Beobachtungen von Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Saquinavir alleine sind möglicherweise nicht repräsentativ für die in der Therapie mit Saquinavir/Ritonavir gefundenen Wirkungen. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, müssen die möglichen Wirkungen von Ritonavir auf Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Clarithromycin in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und Erfahrungen beim Menschen lässt sich die Möglichkeit negativer Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausschließen. In einigen Beobachtungsstudien zur Beurteilung der Exposition gegenüber Clarithromycin im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft wurde über ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt im Vergleich zu keiner Anwendung von Antibiotika oder der Anwendung anderer Antibiotika im gleichen Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien über das Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Makroliden, einschließlich Clarithromycin, während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse. Daher empfiehlt sich eine Anwendung in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung.

Stillzeit

Die Sicherheit in der Anwendung von Clarithromycin in der Stillzeit ist nicht belegt. Clarithromycin geht in geringen Mengen beim Menschen in die Muttermilch über. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten.

Fertilität

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

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

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Die Möglichkeit von Schwindel, Vertigo, Verwirrtheit und Desorientierung, die mit dem Arzneimittel auftreten können, muss in Betracht gezogen werden, bevor Patienten ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und üblichsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Clarithromycintherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen sind abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und decken sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolid-Antibiotika (siehe Abschnitt b in Abschnitt 4.8).

Hinsichtlich der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen gab es in klinischen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patientenpopulation mit und ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle enthält die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und im Rahmen der Anwendung nach der Markteinführung von Clarithromycin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.

Die Wirkungen, für die zumindest ein möglicher Kausalzusammenhang mit Clarithromycin besteht, werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt und sind wie folgt definiert:

- 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 ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, sofern der Schweregrad beurteilt werden konnte.

	Sehr häufig	häufig	gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis, Vaginalinfektion	Pseudo-membranöse Colitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems⁵			Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Angstzustände	Psychotische Störung, Verwirrtheitszustände ² ,

	Sehr häufig	häufig	gelegentlich	Nicht bekannt
				Depersonalisation, Depressionen, Desorientierung, Halluzinationen, abnorme Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen ¹	Schwindel, Somnolenz ² , Tremor	Krampanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			verlängertes QT Intervall im Elektrokardiogramm, Palpitationen	Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen				Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Rhinitis, Asthma, Dyspnoe, Lungen-erkrankungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö ¹ , Erbrechen ¹ , Dyspepsie, Übelkeit ¹ , Bauchschmerzen ¹	Gastritis, Stomatitis, Glossitis, abdominale Aufblähung, Verstopfung, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktions-tests	Cholestasis, Hepatitis, erhöhte Werte der Alanin-Amino-Transferase, erhöhte Werte der Aspartat-Amino-Transferase, erhöhte Werte der Gamma-Glutamyl-	Leberversagen, hepatozelluläre Gelbsucht

	Sehr häufig	häufig	gelegentlich	Nicht bekannt
			Transferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Pruritus, Urticaria	Schwere arzneimittel-induzierte Hautreaktionen (SCAR) (z.B. akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP)), Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittel-ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen				Rhabdomyolyse ² , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Malaise, Asthenie, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Fatigue	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-/Globulin-Verhältnis erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Blut, erhöhte Werte der Lactat-Dehydrogenase im Blut	Erhöhte Werte der International normierten Ratio, verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Verfärbung des Urins

¹ Siehe Abschnitt a)

² Siehe Abschnitt c)

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einigen der Berichte über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gemeinsam mit anderen Arzneimitteln verabreicht, die mit Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht werden können, wie z.B. Statine, Fibrate, Colchicin oder Allopurinol (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Es liegen seltene Berichte vor über Clarithromycin-Retardtabletten im Stuhl, die meist bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionalen Störungen des Gastrointestinaltrakts mit kurzen Durchlaufzeiten im Gastrointestinaltrakt gefunden wurden. In mehreren Berichten wurden Tablettenrückstände in Zusammenhang mit Durchfällen gefunden. Wenn bei Patienten Tablettenrückstände im Stuhl vorhanden sind und keine Verbesserung ihrer Erkrankung ist, wird empfohlen, die Behandlung auf eine andere Clarithromycin-Formulierung (z.B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umzustellen.

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 müssen Kinder im Alter unter 12 Jahren die pädiatrische Suspension von Clarithromycin anwenden.

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Typ und Schwere der Nebenwirkungen 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 der Clarithromycin-Gabe 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 Nebenwirkungen bei mit Gesamt-Tagesdosen von 1.000 mg und 2.000 mg Clarithromycin behandelten Patienten: Übelkeit, 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 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 eingestuft 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 weißer Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein geringerer Prozentsatz an Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen hatte auch erhöhte Werte an Harnstoff-Stickstoff im Blut. Geringfügig höhere Inzidenzen abnormer Werte wurden bei Patienten, die 4.000 mg täglich erhielten, für alle Parameter,

außer bei weißen Blutkörperchen, festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Berichten zu Folge sind nach Einnahme großer Mengen von Clarithromycin verstärkt gastrointestinale Symptome zu erwarten. Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Vorgeschichte, der acht Gramm Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Therapie

Bei einer Überdosierung auftretende Nebenwirkungen sind durch rasche Eliminierung des noch nicht resorbierten Wirkstoffs sowie unterstützende Maßnahmen zu behandeln. Serumspiegel von Clarithromycin können, wie bei anderen Makroliden, nicht nennenswert durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse beeinflusst werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide; ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Makrolid-Antibiotikum, das durch Substitution der Hydroxyl-Gruppe in Position 6 durch eine CH₃O-Gruppe im Erythromycin-Lactonring gewonnen wird. Bei Clarithromycin handelt es sich spezifisch um 6-O-Methyl-Erythromycin A.

Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50-S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinsynthese.

Der Hauptmetabolit von Clarithromycin beim Menschen und anderen Primaten ist ein mikrobiologisch aktiver Metabolit, das 14-Hydroxy-Clarithromycin. Dieser Metabolit ist in den meisten Organismen gleich wirksam oder ein- bis zweifach weniger wirksam als die Ausgangsverbindung; nur in *H. influenzae* ist er doppelt so wirksam. Die Ausgangsverbindung und der 14-Hydroxy-Metabolit üben eine additive oder synergistische Wirkung auf *H. influenzae* aus. In Meerschweinchen mit einer Legionellen-Infektion war eine intraperitoneal verabreichte Dosis von 1,6 mg/kg/Tag Clarithromycin wirksamer als 50 mg/kg/Tag Erythromycin.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Clarithromycin wird im wesentlichen Maße in den Körpergeweben und -flüssigkeiten verteilt. Aufgrund der hohen Verteilung im Gewebe sind die intrazellulären Konzentrationen höher als die im Serum.

Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter für die Vorhersage der Makrolid-Aktivität sind nicht komplett geklärt. Die Zeit über MHK (T/MHK) korreliert möglicherweise am besten mit der Wirksamkeit von Clarithromycin, da jedoch die Clarithromycin-Konzentrationen in Geweben des Atmungsapparates und den Epithelflüssigkeiten höher als im Plasma sind, können Parameter, die auf Plasmakonzentrationen basieren, möglicherweise das Ansprechen bei Atemwegsinfektionen nicht genau vorhersagen.

Resistenzmechanismen

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

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

Grenzwerte

Für Clarithromycin wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST v 11.0) folgende Grenzwerte festgelegt, um empfindliche von resistenten Keimen zu unterscheiden

Pathogene	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

¹⁾ Erythromycin kann als zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin verwendet werden.

Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann bei ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz derart ist, dass die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Häufig empfindliche Spezies

<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intracellulare</i> °
<i>Mycobacterium kansasii</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Ω
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Helicobacter pylori</i> ¹
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Spezies, gegen die Wirksamkeit in klinischen Untersuchungen (falls sensibel) nachgewiesen wurde

⁺ Stämme, für die eine verringerte Empfindlichkeit in einer oder mehreren Regionen oder Ländern der EU in einer Häufigkeit über 50% berichtet wurde.

¹ Stämme, für die eine verringerte Empfindlichkeit in vorbehandelten Patienten in einer Häufigkeit über 50% berichtet wurde.

Ω Spezies, bei denen bei invasiven Erkrankungen eine Resistenzrate unter 10% beobachtet wurde.

Weitere Informationen

Die Empfindlichkeit und Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus spp.* gegen Clarithromycin kann durch Testung von Erythromycin vorhergesagt werden.

Die meisten klinischen Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien weisen darauf hin, dass mit einer Dosis von zweimal Clarithromycin 500 mg täglich mit anderen Antibiotika wie Amoxicillin oder Metronidazol und z.B. Omeprazol (in entsprechender Dosierung) für 7 Tage in Patienten mit gastroduodenal Ulzera eine *H. pylori* Eradikationsrate >80 % erzielt wird. Wie erwartet, wurden bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn mit Metronidazol-resistenten *H. pylori* Isolaten infiziert waren, signifikant niedrigere Eradikationsraten beobachtet. Deshalb muss bei der Wahl eines geeigneten Kombinationsregimes für die *H. pylori* Eradikation die lokalen Daten über die Prävalenz von Resistenzen und lokale Therapierichtlinien berücksichtigt werden. Des Weiteren muss bei Patienten, bei denen die Infektion anhält, die mögliche Entwicklung einer Sekundärresistenz (bei Patienten mit primär empfindlichen Stämmen) gegen ein Antibiotikum bei den Überlegungen für ein weiteres

Behandlungsregime berücksichtigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die nicht-lineare Kinetik von oral verabreichtem Clarithromycin wurde umfassend in vielen Tierarten und beim Erwachsenen untersucht. Diese Untersuchungen zeigten, dass Clarithromycin leicht und schnell resorbiert wird mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von ca. 50 %. Eine Akkumulation wurde nicht gefunden und der Metabolismus ändert sich in keiner Spezies nach Mehrfachgabe.

Verteilung

Ergebnisse von diesen Tierstudien zeigten, dass die Clarithromycin-Konzentrationen in allen Geweben außer dem zentralen Nervensystem mehrfach höher waren als die zirkulierenden Arzneimittelkonzentrationen. Die höchsten Konzentrationen wurden im Leber- und Lungengewebe gefunden, wo das Gewebe-Plasma-Verhältnis Werte zwischen 10 und 20 erreichte.

In vitro Studien belegten, dass bei Serumkonzentrationen von 0,45 µg/ml bis 4,5 µg/ml die Plasmaproteinbindung durchschnittlich 70 % beträgt. 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 Spiegeln liegen, gemacht.

Clarithromycin und sein 14-Hydroxy-Metabolit verteilen sich gut im Körpergewebe und den Flüssigkeiten. Begrenzte Daten aus einer kleinen Anzahl Patienten deuten darauf hin, dass Clarithromycin nach oralen Dosen keine signifikanten Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) erreicht (d. h. nur 1 bis 2 % der CSF-Serumspiegel von Patienten mit normaler Blut-CSF-Schranke. Konzentrationen im Gewebe sind im Allgemeinen mehrfach höher als im Serum.

Biotransformation und Elimination

Bei einer Dosierung von 2 x täglich 250 mg wurde die höchste Steady-state Plasmakonzentration nach zwei bis drei Tagen festgestellt mit durchschnittlich 1 µg/ml für Clarithromycin und 0,6 µg/ml für 14-Hydroxy-Clarithromycin. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden für Clarithromycin und 5 bis 6 Stunden für 14-Hydroxy-Clarithromycin. Bei 500 mg 2 x täglich wurden im Steady-state für Clarithromycin Serumkonzentrationen von 2,7 bis 2,9 µg/ml erreicht und für 14-Hydroxy-Clarithromycin Serumkonzentrationen zwischen 0,88 und 0,83 µg/ml. Die Plasmahalbwertszeit beträgt für die Muttersubstanz in einer Dosierung von 500 mg zwischen 4,5 und 4,8 Stunden und für 14-Hydroxy-Clarithromycin 6,9 bis 8,7 Stunden. Im Steady-state steigen die 14-Hydroxy-Clarithromycinspiegel nicht proportional zur Clarithromycindosis an und die scheinbaren Halbwertszeiten von Clarithromycin und seinem Hydroxy-Metaboliten sind bei höheren Dosierungen häufig länger. Dieses nicht-lineare pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin, verbunden mit der relativen Abnahme der 14-Hydroxylierung und N-Demethylierung bei höheren Dosierungen, weist darauf hin, dass der Metabolismus von Clarithromycin bei hohen Dosierungen eine Sättigung erreicht.

Nach einer oralen Einzeldosis von 250 mg bzw. 1200 mg Clarithromycin bei Erwachsenen wurden mit dem Harn bei der niedrigeren Dosis 37,9 % der verabreichten Dosis und nach der höheren Dosis 46,0 % ausgeschieden. Die Ausscheidung mit den Faeces beläuft sich für die genannten Dosierungen auf 40,2 % bzw. 29,1 %.

Pharmakokinetik von Clarithromycin bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol

Mit Clarithromycin 500 mg dreimal täglich und Omeprazol 40 mg viermal täglich wurde eine Studie zur Pharmakokinetik durchgeführt. Wenn Clarithromycin 500 mg alleine alle 8 Stunden gegeben wurde, war der mittlere C_{max} -Wert im Steady-state ca. 31 % höher und der C_{min} -Wert ca. 119 % höher

im Vergleich zu einer früheren Studie, in der Clarithromycin 500 mg alle 12 Stunden gegeben wurde. Wenn Clarithromycin 500 mg alle 8 Stunden gegeben wurde, war die mittlere AUC_{0-24} für Clarithromycin um 65 % größer als bei Gabe alle 12 Stunden. Weder T_{max} noch die Halbwertszeiten zeigten wesentliche Unterschiede zwischen dem 8 Stunden- und dem 12 Stunden-Regime.

Wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Omeprazol verabreicht wurde, wurden für Omeprazol ein Anstieg der Halbwertszeit und von AUC_{0-24} beobachtet. Wenn Omeprazol gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wurde, waren für Omeprazol die mittlere AUC_{0-24} um 89 % und der harmonische Mittelwert für $t_{1/2}$ um 34% größer als bei alleiniger Gabe von Omeprazol. Von Clarithromycin stiegen C_{max} um 10 %, C_{min} um 27 % und AUC_{0-8} um 15 % über die Werte, die bei Gabe von Clarithromycin zusammen mit Placebo erzielt wurden an.

Die Clarithromycin-Konzentrationen im Schleim des Magens waren im Steady-state sechs Stunden nach der Gabe in der Clarithromycin/Omeprazol-Gruppe ca. 25-fach höher im Vergleich zur Clarithromycin-Gruppe. Wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Omeprazol gegeben wurde, war die mittlere Clarithromycin-Konzentration im Magengewebe sechs Stunden nach der Gabe zweimal höher als bei Gabe von Clarithromycin zusammen mit Placebo.

Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer Studie, in der Clarithromycin in einer Dosis von 250 mg zweimal täglich über 2 Tage und von 250 mg einmal am dritten Tag in einer Gruppe gesunder Probanden mit einer Gruppe von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verglichen wurde, zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den Steady-state Plasmakonzentrationen und der systemischen Elimination von Clarithromycin. Dagegen war die Konzentration des 14-Hydroxy-Metaboliten in der Gruppe mit eingeschränkter Leberfunktion auffallend niedriger. Diese erniedrigte metabolische Clearance der Muttersubstanz durch 14-Hydroxylierung war ein teilweiser Ausgleich für die renale Clearance der Muttersubstanz mit dem Ergebnis, dass die Steady-state Konzentrationen der Muttersubstanz bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und bei Probanden vergleichbar waren. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion aber normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Studie wurde durchgeführt, um die Pharmakokinetik einer oralen Mehrfachgabe von 500 mg Clarithromycin in Patienten mit normaler oder erniedrigter Nierenfunktion zu evaluieren und zu vergleichen. Für Clarithromycin und seinen 14-Hydroxy-Metaboliten ergaben sich in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion für Plasmaspiegel, Halbwertszeiten, C_{max} , C_{min} und die AUC höhere Werte. K_{elim} und die Ausscheidung über den Urin waren erniedrigt. Das Ausmaß, in dem sich diese Parameter unterschieden, korrelierte mit dem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion: je stärker das Ausmaß der Einschränkung der Nierenfunktion, desto signifikanter der Unterschied.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Eine weitere Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und die pharmakokinetischen Profile der oralen Mehrfachgabe von 500 mg Clarithromycin bei älteren männlichen und weiblichen Probanden mit jüngeren erwachsenen männlichen Probanden zu evaluieren und zu vergleichen. In der Gruppe der Älteren waren für die Muttersubstanz und den 14-Hydroxy-Metaboliten die zirkulierenden Plasmaspiegel höher und die Elimination langsamer als bei den Jüngeren. Es gab allerdings zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied, wenn die renale Clearance in Beziehung zur Kreatinin-Clearance gesetzt wurde. Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluss gezogen, dass jegliche Wirkung im Umgang mit Clarithromycin in Beziehung zur renalen Funktion steht und nicht zum Alter *per se*.

Pharmakokinetik bei Patienten mit mykobakteriellen Infektionen

Nach Gabe üblicher Dosierungen zeigten sich bei Erwachsenen mit einer HIV-Infektion und

Probanden ähnliche Steady-state Konzentrationen von Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin. Bei höheren Dosierungen, wie sie zur Behandlung mykobakterieller Infektionen erforderlich sind, waren die Clarithromycin-Konzentrationen dagegen viel höher als bei üblicher Dosierung. In HIV-infizierten Erwachsenen bewegten sich die $C_{\max}$ Werte von Clarithromycin im Steady-state bei täglicher Einnahme von 2000 mg als Zweimalgaben zwischen 5 und 10 µg/ml. In HIV-infizierten Erwachsenen, die 4000 mg täglich als Zweimalgabe einnahmen, wurden $C_{\max}$ -Werte bis zu 27 µg/ml beobachtet. Bei Probanden waren bei diesen höheren Dosierungen die Eliminationshalbwertszeiten im Vergleich zu üblichen Dosen verlängert. Die bei diesen Dosierungen zu beobachtenden höheren Plasma-Konzentrationen und längeren Eliminationshalbwertszeiten stimmen mit der bekannten Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Clarithromycin überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute, subchronische und chronische Toxizität

Die akute orale Toxizität für Clarithromycin wurde an Mäusen und Ratten eruiert, wobei in Folge einer einmaligen Gabe von 5 g/kg KG verabreicht wurde. Eine Ratte, aber keine Maus starb. Die LD_{50} liegt daher bei über 5 g Clarithromycin pro kg Körpergewicht (KG), was der 700-fachen humantherapeutischen Tagesdosis (bei Gabe von 500 mg Clarithromycin) entspricht.

Die wichtigsten klinischen Symptome für toxische Dosen waren Erbrechen, Schwäche, verringerte Futteraufnahme, verringerter Gewichtszuwachs, Speichelfluss, Dehydration und Hyperaktivität.

Studien zeigten, dass die Toxizität von Clarithromycin mit der Dosis und Behandlungsdauer korreliert. Bei Verabreichung von toxischen Dosen, die deutlich über den therapeutischen Dosen lagen, betrafen die beobachteten Schädigungen bei allen Tierarten zuerst die Leber.

Die Entwicklung einer Hepatotoxizität war bei allen Spezies durch einen Serumkonzentrationsanstieg der alkalischen Phosphatase, Alanin- und Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl Transferase und/oder Laktatdehydrogenase nachweisbar. Das Absetzen von Clarithromycin führte zu einer vollständigen oder zumindest weitgehenden Normalisierung dieser Parameter.

Pathologische Veränderungen wurden gelegentlich auch am Magen, Thymus und anderen lymphatischen Organen und den Nieren beschrieben. Bei sehr hohen Dosierungen von 400 mg Clarithromycin pro kg KG und Tag wurden bei einigen Hunden und Affen Hornhauttrübungen und/oder -ödeme beobachtet.

Keine negativen Auswirkungen konnten bei Primaten infolge einer 14-tägigen Verabreichung von 100 mg pro kg KG/Tag oder einmonatiger Gabe von 35 mg Clarithromycin pro kg KG/Tag festgestellt werden.

Fertilität, Reproduktion und Teratogenität

Fertilitäts- und Reproduktionsstudien haben keinen nachteiligen Wirkungen von Clarithromycin gezeigt. Weiters konnten auch Teratogenitätsstudien mit Ratten, Kaninchen und Affen keine Teratogenität von Clarithromycin bestätigen. Lediglich in einer tierexperimentellen Studie mit Ratten traten mit einer geringen, statistisch nicht signifikanten Häufigkeit (6 %) kardiovaskuläre Schädigungen auf, die sich spontan als Ausdruck einer genetischen Veränderung herausstellten.

Nach Verabreichung der 70-fachen Menge der oberen humanen therapeutischen Dosierung (2 x 500 mg/Tag) traten in Studien mit Mäusen mit wechselnder Häufigkeit (3-30 %) Gaumenspalten auf. Bei Affen wurde über Abort berichtet, der jedoch bei Dosen auftrat, die für die Mutter deutlich toxisch waren.

Mutagenität

Im Rahmen von in vitro und in vivo Studien konnte das mutagene Potential von Clarithromycin nicht nachgewiesen werden. Es wurde ferner über keine toxikologischen Ergebnisse berichtet, die für Patienten in den empfohlenen Dosen relevant sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon
Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Talkum
Stearinsäure

Filmüberzug:

Titandioxid
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Gelbes Eisenoxid
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clarithromycin Krka 250 mg Filmtabletten: Transparente Blisterpackung (PVC/PVDC/Al-Folie): 10, 12, 14, 16, 20 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Clarithromycin Krka 500 mg Filmtabletten: Transparente Blisterpackung (PVC/PVDC/Al-Folie): 7, 10, 14, 16, 20, 21 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Clarithromycin Krka 250 mg Filmtabletten: 137451

Clarithromycin Krka 500 mg Filmtabletten: 137452

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.02.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.01.2022

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.