

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Accord 250 mg Filmtabletten

Clarithromycin Accord 500 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Jede Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

250 mg:

Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „C1“ auf einer Seite.

Die Filmtabletten sind ca. 14,90 mm lang und ca. 7,10 mm breit.

500 mg:

Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „C“ und „2“ auf beiden Seiten und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Filmtabletten sind ca. 18,60 mm lang und ca. 8,85 mm breit.

Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Accord ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen indiziert, wenn diese durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht sind und eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika vorliegt oder Beta-Lactam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Streptokokken-Pharyngitis
- Akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- Ambulant erworbene bakterielle Pneumonie
- Leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und der Weichteile (z. B. Impetigo, Erysipel, Erythrasma)
- In Kombination mit geeigneten antibakteriellen Therapieschemata und einem einschlägigen Ulkus-Therapeutikum zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit *Helicobacter pylori*-assoziierten Ulzera (siehe Abschnitt 4.2). Diese Indikation ist nur auf Erwachsene beschränkt.

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung von Clarithromycin Accord richtet sich nach der Art und dem Schweregrad der Infektion und ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

### Erwachsene

- Standarddosierung: Die übliche Dosis beträgt 250 mg zweimal täglich (morgens und abends)
- Hochdosierte Behandlung (bei schweren Infektionen): Bei schweren Infektionen kann die Dosis auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

### Jugendliche ab 12 Jahren

Wie bei Erwachsenen.

### Kinder unter 12 Jahren

Die Anwendung von Clarithromycin Accord bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen. Für Kinder unter 12 Jahren steht eine geeignete Darreichungsform (Suspension für Kinder) zur Verfügung.

### Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen

Bei einer Kombinationstherapie zur Eradikation einer Infektion mit *H. pylori* sind die üblichen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* zu beachten.

### Ältere Patienten

Wie bei Erwachsenen.

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Dosisanpassungen sind normalerweise nicht erforderlich außer bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, ist die Gesamttagesdosis um die Hälfte zu reduzieren, z. B. 250 mg einmal täglich, oder bei schwereren Infektionen 250 mg zweimal täglich. Die Behandlungsdauer darf bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

### Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung mit Clarithromycin richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und der Art und dem Schweregrad der Infektion. Die Behandlungsdauer ist in jedem einzelnen Fall vom Arzt festzulegen.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage.
- Nach Abklingen der Symptome muss die Behandlung noch mindestens 2 Tage lang fortgeführt werden.
- Bei Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* muss die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen, wie z. B. rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis, zu vermeiden.

### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) einzunehmen. Clarithromycin Accord kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und den folgenden Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- Ergotamin, Dihydroergotamin
- Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin
- Colchicin
- Ticagrelor, Ivabradin oder Ranolazin
- HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), die überwiegend über CYP3A4 verstoffwechselt werden (Lovastatin oder Simvastatin).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter Verlängerung der QT-Zeit (kongenitale oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder Herzrhythmusstörungen einschließlich Torsade de pointes angewendet 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.

Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei der Wahl von Clarithromycin zur Behandlung eines individuellen Patienten ist zu ermitteln, ob ein Makrolid-Antibiotikum geeignet ist. Dabei ist von einer adäquaten Diagnose auszugehen, bei der die bakterielle Ätiologie der Infektion innerhalb der zugelassenen Indikationen und die Prävalenz von Clarithromycin- oder anderen Makrolid-Resistenzen festgestellt wird. In Gebieten mit einer hohen Inzidenz einer Resistenz gegenüber Erythromycin A ist es besonders wichtig, die Entwicklung von Empfindlichkeitsspektren gegenüber Clarithromycin und anderen Antibiotika zu berücksichtigen. Wie bei anderen Makroliden wurden in einigen europäischen Ländern hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Dies ist bei der Behandlung von Infektionen, die durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen sind, zu berücksichtigen. Bei der Behandlung bakterieller Pharyngitiden muss Clarithromycin für die Behandlung von Fällen vorbehalten bleiben, bei denen eine Erstlinientherapie mit Beta-Lactam-Antibiotika nicht möglich ist.

Schwangeren darf Clarithromycin vom Arzt nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden, insbesondere während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Deshalb ist bei der Anwendung des Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten.

Über letale Verläufe von Leberinsuffizienz wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Möglicherweise litten einige Patienten an einer vorbestehenden Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung auftreten, wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder druckempfindliches Abdomen.

Über pseudomembranöse Kolitis wurde bei fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Makroliden, berichtet, und sie kann mild bis lebensbedrohlich verlaufen. Über Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis hin zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Eine Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Deshalb muss bei allen Patienten mit Durchfall, der nach einer Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen

werden. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da CDAD auch noch über 2 Monate nach der Behandlung mit Antibiotika auftreten kann.

Daher muss unabhängig von der Indikation eine Beendigung der Behandlung mit Clarithromycin erwogen werden. Es muss eine mikrobielle Prüfung durchgeführt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind zu vermeiden.

Über eine Verschlechterung der Symptome einer Myasthenia gravis wurde bei Patienten, die Clarithromycin erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen, wie z. B. Triazolam und Midazolam (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden. Während und nach der Behandlung müssen Gleichgewichts- und Hörfunktion kontrolliert werden.

### **Kardiovaskuläre Ereignisse**

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 Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie
- Clarithromycin darf nicht an Patienten mit Hypokaliämie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener Verlängerung der QT-Zeit oder mit anamnestisch bekannten ventrikulären Arrhythmien nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Pneumonie: Angesichts der sich entwickelnden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist es wichtig, vor der Verordnung von Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie eine Resistenzprüfung durchzuführen. Bei Krankenhauspneumonie ist Clarithromycin in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika anzuwenden.

Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen. Diese Infektionen werden zumeist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegen Makrolide sein können. Somit ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird. Falls *Beta-Lactam*-Antibiotika nicht eingesetzt werden können (z. B. bei Allergie), können andere Antibiotika, wie z. B. Clindamycin, das Mittel der ersten Wahl sein. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Makrolide nur bei einigen Infektionen der Haut und Weichteilgewebe eine Rolle spielen, z. B. bei solchen, die durch *Corynebacterium minutissimum* hervorgerufen werden (Erythrasma), bei Acne vulgaris und Erysipel sowie in Situationen, in denen keine Penicillintherapie möglich ist.

Bei Auftreten von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematische Pustulose [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und Purpura Schoenlein-Henoch muss die Behandlung mit Clarithromycin sofort abgebrochen und dringend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Arzneimittel, die das Cytochrom-Isoenzym CYP3A4 induzieren: Clarithromycin ist mit Vorsicht anzuwenden, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das Cytochrom-Enzym CYP3A4 induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine): Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

In Fällen, in denen eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffen) und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulantien: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Warfarin besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen und eines drastischen Anstiegs der International Normalised Ratio (INR) sowie einer Verlängerung der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). INR und Prothrombinzeit müssen bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien einnehmen, häufig kontrolliert und 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).

Der Einsatz antimikrobieller Therapien wie z. B. Clarithromycin zur Behandlung von *H. pylori* kann zur Selektion arzneimittelresistenter Keime führen.

Bei Langzeitanwendung kann es, wie bei anderen Antibiotika, zu einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Keimen und Pilzen kommen. Bei Auftreten solcher Superinfektionen muss umgehend eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette 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):**

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin:

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Clarithromycin und Cisaprid wurde über eine Erhöhung der Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung und Arrhythmien,

einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade-de-pointes-Tachykardie, führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Clarithromycin zusammen mit Pimozid einnahmen. Berichten zufolge kam es unter Makroliden zu einer Veränderung des Metabolismus von Terfenadin und in der Folge zu erhöhten Spiegeln von Terfenadin, was gelegentlich mit Arrhythmien, wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade-de-pointes-Tachykardie, in Zusammenhang gebracht wurde. In einer Studie bei 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Serumspiegels des sauren Metaboliten von Terfenadin und zur Verlängerung des QT-Intervalls, was aber keine klinisch nachweisbaren Auswirkungen hatte. Ähnliche Wirkungen wurden unter gleichzeitiger Verabreichung mit Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

#### Ergotamin/Dihydroergotamin:

Berichte nach der Markteinführung weisen darauf hin, dass die Kombinationstherapie mit Clarithromycin und Ergotamin sowie mit Clarithromycin und Dihydroergotamin mit akuter Ergotamintoxizität, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, einhergeht. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A sowie für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp). Clarithromycin und andere Makrolide hemmen bekannterweise CYP3A und P-gp. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die gesteigerte Exposition gegenüber Colchicin vermehrt zu unerwünschten Ereignissen mit potenziell tödlichem Ausgang führen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, die gleichzeitig einen P-gp-Hemmer oder einen starken CYP3A-Hemmer anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin ihre Plasmakonzentration erhöht, wodurch das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, zunimmt. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und diesen Statinen erhielten. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss eine Therapie mit Lovastatin und Simvastatin während des Behandlungszeitraumes ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und Statine gleichzeitig verordnet werden. In Fällen in denen eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

#### ***Wirkung anderer Arzneimittel auf Clarithromycin***

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Konzentrationen von Clarithromycin und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da diese aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein können (siehe auch aktuelle Fachinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Serumkonzentration von Clarithromycin beeinflussen. Eine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin oder eine alternative Behandlung ist gegebenenfalls erforderlich.

### Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

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

### Etravirin

Die Clarithromycinspiegel wurden durch Etravirin verringert; die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren jedoch erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegenüber Mycobacterium-avium-Complex (MAC) aufweist, ist die Aktivität gegen dieses Pathogen insgesamt verändert. Daher müssen zur Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

### Fluconazol

Durch die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol 200 mg täglich mit Clarithromycin 500 mg zweimal täglich wurden bei 21 gesunden Probanden die mittlere Minimalkonzentration von Clarithromycin im Steady State ( $C_{\min}$ ) um 33 % und die Fläche unter der Kurve (AUC) um 18 % erhöht. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Eine Anpassung der Clarithromycin-Dosis ist nicht erforderlich.

### Orale Antikoagulanzen

Die Anwendung von Clarithromycin bei Patienten, die Warfarin erhalten, kann zu einer Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin führen. Es gibt viele Berichte über eine verstärkte Wirkung oraler Antikoagulanzen bei Patienten, die Antibiotika, einschließlich Makrolid-Antibiotika, erhalten. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, sodass das Ausmaß der durch Makrolide verursachten Anstiegs des INR-Wertes (International Normalised Ratio) schwierig abzuschätzen ist. Der INR-Wert muss während und kurz nach Beendigung der gleichzeitigen Verabreichung von Makrolid-Antibiotika und oralen Antikoagulanzen häufiger kontrolliert werden.

### Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Gabe von 200 mg Ritonavir alle 8 Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden in einer deutlichen Hemmung des Clarithromycin-Metabolismus resultiert. Die maximale Konzentration von Clarithromycin ( $C_{\max}$ ) stieg um 31 %, die minimale Konzentration ( $C_{\min}$ ) von Clarithromycin stieg um 182 % und die AUC stieg um 77 % bei der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir. Eine im Wesentlichen vollständige Inhibierung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde beobachtet. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min muss die Dosierung von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min muss die Dosierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Clarithromycin-Dosierungen von > 1 g/Tag dürfen nicht gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.

Ähnliche Dosisanpassungen müssen bei Patienten vorgenommen werden, die eine verminderte Nierenfunktion aufweisen und denen Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit anderen HIV-Proteaseinhibitoren einschließlich Atazanavir und Saquinavir verabreicht wird (siehe Abschnitt „Bidirektionale Wechselwirkungen“).

## ***Die Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel***

### CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin – einem bekannten CYP3A-Hemmer – und Arzneimitteln, die primär über CYP3A verstoffwechselt werden, kann unter Umständen zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen wie auch der unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation führen kann. Clarithromycin ist bei Patienten, die mit anderen bekannten Substraten für das Enzym CYP3A behandelt werden, mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite aufweist (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat sehr stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, sind gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht zu ziehen, und – sofern möglich – die Serumkonzentrationen der Arzneimittel, die primär über CYP3A verstoffwechselt werden, zu überwachen.

Von den folgenden Arzneimitteln bzw. Arzneimittelklassen ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie durch dasselbe CYP3A-Isoenzym verstoffwechselt werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotaminalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Zu Arzneimitteln mit Wechselwirkungen aufgrund ähnlicher Mechanismen, die von anderen Isoenzymen innerhalb des Cytochrom-P450-Systems verstoffwechselt werden, gehören Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

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

#### 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).

#### Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und oralen Antidiabetika und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Bei gleichzeitiger Einnahme tritt bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon ggf. eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auf, was zu Hypoglykämie führen kann. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

#### Antiarrhythmika

Nach der Markteinführung wurde über Torsade de pointes nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sind Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung zu kontrollieren. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid müssen während der Clarithromycin-Therapie überwacht werden.

#### Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) gegeben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin erhöht ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  und  $t_{1/2}$  erhöhten sich jeweils um 30 %, 89 % bzw. 34 %). Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert betrug 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol mit Clarithromycin.

#### Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige

Verabreichung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil führt vermutlich zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Phosphodiesterase-Hemmern. Eine Dosisreduktion von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil muss bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

#### Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien weisen darauf hin, dass es nach Verabreichung eines dieser Arzneimittel in Kombination mit Clarithromycin zu einem mäßigen, aber statistisch signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Anstieg der Serumkonzentrationen von Theophyllin und Carbamazepin kam. Gegebenenfalls muss eine Dosisreduzierung erwogen werden.

#### Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung für Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Populationsuntergruppe ohne CYP2D6 verläuft der gefundene Metabolisierungsweg allerdings über CYP3A. In dieser Populationsuntergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration und zu einem potenziellen Risiko einer Überdosierung. Bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern kann eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung in Anwesenheit von CYP3A-Hemmern, wie z. B. Clarithromycin, notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Filmtabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam nach intravenöser Gabe um das 2,7-Fache und nach oraler Gabe um das 7-Fache an. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin ist zu vermeiden. Wird während der Clarithromycin-Therapie auch Midazolam intravenös verabreicht, muss der Patient engmaschig überwacht werden, damit die Dosierung angepasst werden kann. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, deren Elimination nicht von CYP3A abhängig ist (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam über Arzneimittelwechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrung) berichtet. Eine Beobachtung des Patienten auf vermehrte pharmakologische Effekte im ZNS wird empfohlen.

#### Andere Arzneimittelwechselwirkungen

##### Digoxin

Digoxin ist vermutlich ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Clarithromycin ist ein bekannter Hemmer des P-gp. Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Clarithromycin kann die Hemmung von P-gp zu einer erhöhten Digoxinexposition führen. Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurde bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten, von erhöhten Digoxin-Serumkonzentrationen berichtet. Bei einigen Patienten wurden klinische Symptome ähnlich einer Digoxinintoxikation festgestellt, einschließlich potenziell letaler Arrhythmien.

Bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten, müssen die Digoxin-Serumkonzentrationen sorgfältig überwacht werden.

##### Zidovudin

Die kombinierte orale Verabreichung von Clarithromycin-Filmtabletten und Zidovudin bei erwachsenen HIV-Patienten kann eine verminderte Steady-State-Konzentration von Zidovudin zur Folge haben. Clarithromycin scheint die Resorption von gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin zu beeinträchtigen. Diese Wechselwirkung kann durch eine gestaffelte Einnahme von Clarithromycin und Zidovudin im Abstand von 4 Stunden weitgehend vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, die Clarithromycin-Suspension zusammen mit

Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, nicht aufzutreten. Bei Verabreichung von Clarithromycin als intravenöse Infusion ist diese Wechselwirkung unwahrscheinlich.

#### Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen und Publikationen über Wechselwirkungen von CYP3A-Hemmern, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, welche nach derzeitigem Kenntnisstand nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Phenytoin und Valproat). Wenn diese Arzneimittel gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden, empfiehlt sich die Bestimmung der Serumspiegel. Erhöhte Serumkonzentrationen wurden berichtet.

#### Hydroxychloroquin und Chloroquin

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

#### 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.

### **Bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen**

#### Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Hemmer von CYP3A und es liegen Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung vor. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Atazanavir (400 mg 1-mal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycin-Exposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14-OH-Clarithromycin-Exposition mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) muss die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min muss die Clarithromycin-Dosis unter Verwendung einer entsprechenden Formulierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Clarithromycin-Dosen von mehr als 1.000 mg pro Tag dürfen nicht zusammen mit Proteasehemmern verabreicht werden.

#### Kalziumkanalblocker

Aufgrund des Risikos einer Hypotonie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die gleichzeitig Clarithromycin und Calciumkanalblocker einnehmen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem). Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und auch von Calciumkanalblockern können aufgrund von Interaktionen erhöht werden. Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden in Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnehmen.

#### Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Wechselwirkung. Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, müssen auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

#### Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Hemmer von CYP3A und es liegen Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung vor. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapseln, 1.200 mg 3-mal

täglich) bei 12 gesunden Probanden resultierte in Steady-State-AUC- und  $C_{\max}$ -Werten von Saquinavir, die um 177 % bzw. 187 % höher waren als unter alleiniger Gabe von Saquinavir. Die Werte für die AUC und  $C_{\max}$  von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als unter alleiniger Gabe von Clarithromycin. Werden beide Arzneimittel eine begrenzte Zeit in den untersuchten Dosierungen und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatine kapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Hartgelatine kapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die unter Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir zu beobachten sind. Wird Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

#### Verapamil

Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden in Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen.

Clarithromycin zeigt keine Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva.

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Daten aus Tierstudien sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. 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.

Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne eine vorhergehende sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch in geringen Mengen ausgeschieden. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten. Bei gestillten Kindern können Diarrhoe und Pilzinfektionen der Schleimhaut auftreten, sodass möglicherweise abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist zu berücksichtigen. Bei der Behandlung muss der Nutzen für die Mutter gegen das mögliche Risiko für den Säugling abgewogen werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Clarithromycin auf die Fertilität des Menschen vor. Bei Ratten lassen die wenigen verfügbaren Daten keine Wirkung auf die Fertilität erkennen.

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

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Bevor Patienten Auto fahren oder Maschinen bedienen,

sind mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Vertigo, Verwirrung und Desorientierung zu berücksichtigen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und häufigen Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Clarithromycin sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und abnorme Geschmacksempfindungen. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich von leichter Intensität und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolid-Antibiotika (siehe Unterabschnitt b von Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien fand sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen den Patienten mit oder ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

### b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt die in klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen mit Clarithromycin in Form von Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung.

Die Nebenwirkungen, bei denen von einem zumindest möglichen Zusammenhang mit Clarithromycin ausgegangen wurde, sind nach Systemorganklasse und folgendermaßen festgelegter Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (nach der Markteinführung gemeldete Nebenwirkungen; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt, sofern dieser bestimmt werden konnte.

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Nicht bekannt*(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis <sup>1</sup> , Candidiasis, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektionen <sup>3</sup> , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozythämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems <sup>5</sup>			Anaphylaktoide Reaktion <sup>1</sup> , Überempfindlich- keit	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	Hypoglykämie <sup>6</sup>
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Nervosität <sup>3</sup>	Psychotische Störung, Verwirrtheitszustand , Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen,

				ungewöhnliche Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, abnorme Geschmacksempfindung	Bewusstseinsverlust <sup>1</sup> , Dyskinesie <sup>1</sup> , Schwindel, Schläfrigkeit <sup>7</sup> , Tremor	Krampfanfall, Ageusie, Parosmie, Anosmie Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Hörstörung, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand <sup>1</sup> , Vorhofflimmern <sup>1</sup> , QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm <sup>8</sup> , Extrasystolen <sup>1</sup> , Palpitationen	Torsade de pointes <sup>8</sup> , ventrikuläre Tachykardie <sup>8</sup> , Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation <sup>1</sup>		Hämorrhagie <sup>9</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma <sup>1</sup> , Epistaxis <sup>2</sup> , Lungenembolie <sup>1</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe <sup>10</sup> , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis <sup>1</sup> , gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gastritis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, aufgetriebenes Abdomen <sup>4</sup> , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne <sup>13</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen		Pathologische Leberfunktionswerte	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase <sup>4</sup>	Leberversagen <sup>11</sup> , hepatozellulärer Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrosis	Bullöse Dermatitis <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag <sup>3</sup>	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>5</sup> , Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne, Purpura Henoch-Schönlein, Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskel- und Bindegewebs-erkrankungen			Muskelkrämpfe <sup>3</sup> , Steifheit der Skelettmuskulatur <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,12</sup> , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhtes Blutkreatinin <sup>1</sup> , erhöhter Blutharnstoff <sup>1</sup>	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle <sup>1</sup>	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Entzündung an der Injektionsstelle <sup>1</sup>	Unwohlsein <sup>4</sup> , Pyrexie <sup>3</sup> , Asthenie, Brustschmerzen <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Müdigkeit <sup>4</sup>	
Untersuchungen			Pathologischer Albumin/Globulin-Quotient <sup>1</sup> , alkalische Phosphatase im Blut erhöht <sup>4</sup> , Laktat-Dehydrogenase im Blut erhöht <sup>4</sup>	Erhöhter INR-Wert <sup>9</sup> , verlängerte Prothrombinzeit <sup>9</sup> , Verfärbung des Urins

<sup>1</sup> Nur für das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung angegebene Nebenwirkungen

<sup>2</sup> Nur für Retardtabletten angegebene Nebenwirkungen

<sup>3</sup> Nur für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angegebene Nebenwirkungen

<sup>4</sup> Nur für Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung angegebene Nebenwirkungen  
5,8,10,11,12 Siehe Abschnitt a)

<sup>6,7,9</sup> Siehe Abschnitt 4.8 c)<sup>13</sup> Zahnverfärbungen sind normalerweise mithilfe professioneller Zahnreinigung reversibel.

### c. Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Stelle der Gefäßpunktion und Entzündung an der Injektionsstelle sind spezifisch für die intravenöse Darreichungsform von Clarithromycin.

Sehr selten ist über Leberversagen mit letalem Ausgang berichtet worden, das in der Regel in Zusammenhang mit einer schweren Grunderkrankung und/oder Begleitmedikationen stand (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Diarrhö ist besondere Vorsicht geboten, da bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, über *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) berichtet wurde, deren Schweregrad von leichtem Durchfall bis zur tödlich verlaufenden Kolitis reichen kann (siehe Abschnitt 4.4.).

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) muss die Therapie mit Clarithromycin sofort abgebrochen und entsprechende Notfallmaßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Selten wurde bei Clarithromycin, wie auch bei anderen Makroliden, über eine Verlängerung der QT-Zeit, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Clarithromycin, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad von mild bis lebensbedrohlich reichen kann. Deshalb muss bei Patienten mit Durchfall, der nach einer Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, diese Diagnose in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einigen der Berichte über eine Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten und/oder Patienten mit Niereninsuffizienz, einige davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es gab seltene Fälle von Hypoglykämie, von denen einige bei Patienten auftraten, die gleichzeitig mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das ZNS (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des INR-Werts und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird. Während der Zeit, in der Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien erhalten, müssen der INR-Wert und die Prothrombinzeit häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es gab seltene Berichte über Clarithromycin-Retardtabletten im Stuhl, die Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionellen gastrointestinalen Störungen mit verkürzter gastrointestinaler Passagezeit betrafen. In mehreren Fällen wurde über Tablettenreste in Zusammenhang mit einer Diarrhö berichtet. Es wird empfohlen, Patienten, bei denen Tablettenreste im Stuhl auftreten und deren Zustand sich nicht bessert, auf eine andere Darreichungsform von Clarithromycin (z. B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umzustellen.

Besondere Patientengruppe: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt e)

#### ***d. Kinder und Jugendliche***

Klinische Studien mit Clarithromycin-Suspension für Kinder wurden bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Deshalb muss bei Kindern unter 12 Jahren Clarithromycin-Suspension für Kinder verwendet werden.

#### ***e. Andere besondere Patientengruppen***

##### *Immungeschwächte Patienten*

Bei Patienten mit AIDS oder einer anderen Immunschwäche, die wegen mykobakterieller Infektionen über lange Zeit mit höheren Dosen Clarithromycin behandelt wurden, war es oft schwierig, möglicherweise in Zusammenhang mit Clarithromycin stehende Nebenwirkungen von Zeichen der zugrundeliegenden Human-Immunodeficiency-Virus-(HIV)-Krankheit oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Tagesgesamtdosen von 1.000 mg und 2.000 mg Clarithromycin: Übelkeit, Erbrechen, abnorme Geschmacksempfindungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit waren Dyspnoe und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei mit 1.000 mg bzw. 2.000 mg behandelten Patienten vergleichbar, lagen aber bei Patienten, die Tagesgesamtdosen von 4.000 mg Clarithromycin erhielten, im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so hoch.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der ernstlich pathologischen Spiegel (d. h. der äußerste obere oder untere Grenzwert) für den jeweiligen Test lagen. Auf der Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, ernstlich pathologisch erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel und eine pathologisch erniedrigte Anzahl von weißen Blutkörperchen und Thrombozyten. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen hatte auch erhöhte Blutharnstoff-Stickstoff-Spiegel. Bei Patienten, die 4.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, wurden etwas höhere Inzidenzen für pathologische Werte bei allen Parametern außer 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,  
ÖSTERRICH,  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome einer Intoxikation

Berichte weisen darauf hin, dass bei Aufnahme größerer Mengen von Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten sind. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung zeigte nach Einnahme von 8 g Clarithromycin Veränderungen des Geisteszustands, paranoide Verhaltensmuster, Hypokaliämie sowie Hypoxämie.

### Therapie einer Intoxikation

Ein spezifisches Antidot für Überdosierungen gibt es nicht. Die Serumspiegel von Clarithromycin lassen sich durch Hämodialyse und Peritonealdialyse nicht senken.

Mit einer Überdosierung einhergehende Nebenwirkungen müssen mit einer Magenspülung und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

### Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Derivat von Erythromycin. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinsynthese. Es zeigt eine starke Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von aeroben und anaeroben grampositiven und gramnegativen Erregern. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHKs) von Clarithromycin sind generell um das Doppelte niedriger als die von Erythromycin.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin zeigt ebenfalls antimikrobielle Aktivität. Die MHKs dieses Metaboliten sind gleich oder um das 2-Fache höher als die der Stammsubstanz, mit Ausnahme von *H. influenzae*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit doppelt so aktiv ist wie die Stammsubstanz.

### PK/PD-Korrelation

Clarithromycin verteilt sich gut in Körpergeweben und -flüssigkeiten. Wegen der guten Gewebegängigkeit sind die intrazellulären Konzentrationen höher als die Serumkonzentrationen.

Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter zur Voraussage der Makrolid-Wirkung sind nicht abschließend definiert. Die Zeit über der minimalen Hemmkonzentration (T/MIC) korreliert vielleicht am besten mit der Wirksamkeit von Clarithromycin. Da jedoch die Konzentration von Clarithromycin in Respirationsgeweben und im Flüssigkeitsfilm der Lunge höher liegt als die im Plasma, können Parameter, die auf Plasmakonzentrationen beruhen, zu einer fehlerhaften Voraussage der Ansprechrate bei Atemwegsinfektionen führen.

### Resistenzmechanismus

Resistenzmechanismen gegen Makrolid-Antibiotika umfassen Veränderungen der Bindungsstelle des Antibiotikums oder beruhen auf einer Modifikation und/oder dem aktiven Efflux des Antibiotikums. Eine Resistenz kann durch Chromosomen oder Plasmide übertragen oder induziert werden oder konstitutiv vorhanden sein. Makrolid-resistente Bakterien produzieren Enzyme, die zu einer Methylierung des residuellen Adenins an der ribosomalen RNA führen und somit die Bindung des Antibiotikums an das Ribosom hemmen. Makrolid-resistente Erreger sind aufgrund der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle generell gegen Lincosamide und Streptogramin B kreuzresistent. Clarithromycin gehört zudem auch zu den starken Induktoren dieses Enzyms. Zudem verfügen Makrolide über eine bakterio-statische Wirkung, indem sie die Peptidyltransferase der Ribosomen hemmen.

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

### Breakpoints (Grenzwerte)

Die folgenden MHK-Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen empfindlichen und resistenten Erregern wurden vom European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing vorgeschlagen (EUCAST 2010-04-27, Version 1.1):

Speziesbezogene Grenzwerte für Clarithromycin <sup>B,C</sup>		
Pathogene	Empfindlich ( $\leq$ ) (mg/l)	Resistent ( $>$ ) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Enterococcus spp.</i>	-	-
<i>Streptococcus A, B, C und G</i>	0,25	0,5

<i>Streptococcus pneumonia D</i>	0,25	0,5
<i>Andere Streptokokken</i>	UE	UE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
<i>Gram-positive Anaerobier (ausgenommen Clostridium difficile)</i>	-	-
<i>Gramnegative Anaerobier</i>	-	-
<i>Nicht speziesbezogene Grenzwerte<sup>4</sup></i>	UE	UE

- A. Nicht speziesbezogene Grenzwerte wurden im Wesentlichen auf der Grundlage von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von MHK-Verteilungen spezifischer Spezies. Sie dürfen nur für Spezies angewandt werden, die nicht in der Tabelle oder in den Fußnoten aufgeführt sind. Jedoch sind pharmakodynamische Daten zur Berechnung nicht speziesbezogener Grenzwerte für Makrolide, Lincosamine und Streptogramine nicht zuverlässig, daher U.E.
- B. Erythromycin kann benutzt werden, um die Empfindlichkeit der aufgelisteten Bakterien gegenüber den anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin) zu bestimmen.
- C. Clarithromycin wird zur Eradikation von *H. pylori* eingesetzt (MHK  $\leq 0,25$  mg/l für Isolate des Wildtyps).
- D. Die Korrelation zwischen der MHK von *H. influenzae* bei Makroliden und der klinischen Wirksamkeit ist gering. Daher wurden die Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika verwendet, um den *H. influenzae*-Wildtyp als intermediär empfindlich zu kategorisieren.
- U.E. – Es gibt unzureichende Evidenz dafür, dass die betreffende Spezies ein gutes Ziel für eine Therapie mit dem Arzneimittel ist.

Clarithromycin wird zur Eradikation von *H. pylori* eingesetzt. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) von  $< 0,25$  ug/ml wurde vom Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) als empfindlicher Grenzwert festgelegt.

### Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenzraten kann bei einzelnen Spezies je nach geographischer Region und im Lauf der Zeit variieren, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Soweit erforderlich, ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die örtliche Resistenz so weit fortgeschritten ist, dass der Nutzen des Arzneimittels zumindest bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

<b>Im Allgemeinen empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe, grampositive Mikroorganismen</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus F</i>
<b>Aerobe, gramnegative Mikroorganismen</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Clostridium spp., außer C. difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia philippsitacci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium spp.</i>
<b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte</b>
<b>Aerobe, grampositive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus spp.+</i>

Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich und Methicillin-resistent+)
Staphylococcus epidermidis+
Streptococcus A*, B, C und G
Streptococcus viridans
Streptococcus pneumoniae*+
<b>Aerobe, gramnegative Mikroorganismen</b>
Haemophilus influenzae§
Helicobacter pylori
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
Bacteroides spp.
Peptococcus / Peptostreptococcus spp.
<b>Natürlich resistente Mikroorganismen</b>
<b>Aerobe, gramnegative Mikroorganismen</b>
Acinetobacter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
Fusobacterium spp.
<b>Andere Mikroorganismen</b>
Mycobacterium tuberculosis

# Resistenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem EU-Mitgliedsstaat

\* Spezies, bei denen die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen wurde (wenn empfindlich)

+ Spezies, für die in einem oder mehreren Teilen/Ländern oder Regionen der EU eine hohe Resistenzrate (d. h. größer als 50 %) beobachtet wurde

§ Grenzwerte für Makrolide and verwandte Antibiotika wurden herangezogen, um den Wildtyp *H. influenzae* als intermediär empfindlich zu kategorisieren.

#### Zusätzliche Angaben

Empfindlichkeit und Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus spp.* gegen Clarithromycin kann mittels Testung mit Erythromycin beurteilt werden.

Der Großteil der klinischen Erfahrung aus kontrollierten, randomisierten klinischen Studien zeigt, dass mit Clarithromycin 500 mg zweimal täglich in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, z. B. Amoxicillin oder Metronidazol und z. B. Omeprazol (in der zugelassenen Dosierung) für sieben Tage eine Eradikationsrate für *H. pylori* von mehr als 80 % bei Patienten mit Gastroduodenalulzera erzielt werden konnte. Erwartungsgemäß wurden bei Patienten mit Metronidazol-resistenten Isolaten von *H. pylori* vor Behandlungsbeginn signifikant geringere Eradikationsraten erzielt. Daher müssen bei der Wahl einer geeigneten Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori* lokale Informationen zur Prävalenz einer Resistenz und lokale therapeutische Richtlinien berücksichtigt werden. Außerdem ist bei Patienten mit anhaltender Infektion die mögliche Entwicklung einer sekundären Resistenz (bei Patienten mit primär empfindlichen Stämmen) gegen ein Antibiotikum bei der Wahl einer neuerlichen Therapie zu berücksichtigen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Clarithromycin wird rasch und gut aus dem Gastrointestinaltrakt – vor allem im Jejunum – resorbiert, unterliegt aber nach oraler Verabreichung einem starken First-Pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250 mg-Clarithromycin-Filmtablette liegt bei etwa 50 %. Nahrung führt zu einer leichten Verzögerung der Resorption, hat aber keine Auswirkungen auf den Grad der Bioverfügbarkeit. Daher können Clarithromycin-Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Aufgrund seiner chemischen Struktur (6-O-Methylerythromycin) ist Clarithromycin gegen einen Abbau durch die Magensäure ziemlich resistent. Maximale Plasmakonzentrationen von 1 bis 2 µg/ml wurden bei Erwachsenen nach oraler Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin beobachtet. Nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin betrug die Plasmaspitzenkonzentration 2,8 µg/ml.

Nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht der mikrobiologisch aktive 14-Hydroxy-Metabolit Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,6 µg/ml. Ein Steady State wird innerhalb von zwei Tagen Verabreichung erreicht.

#### Verteilung

Clarithromycin geht schnell in die verschiedenen Kompartimente über, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200 bis 400 Liter. Clarithromycin erreicht in einigen Geweben Konzentrationen, die die zirkulierenden Wirkstoffspiegel um ein Mehrfaches übersteigen. Erhöhte Spiegel wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin dringt auch in die Magenschleimhaut ein.

Bei therapeutischen Konzentrationen ist Clarithromycin zu ca. 80 % an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird rasch und vollständig in der Leber metabolisiert unter Einbeziehung des Cytochrom-P450-Systems. Die Verstoffwechselung beruht hauptsächlich auf N-Desalkylierung, Oxidation und stereospezifischer Hydroxylierung an der Position C14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin verläuft auf Grund der Sättigung des Leberstoffwechsels bei hoher Dosierung nicht-linear. Die Eliminationshalbwertszeit verlängerte sich von 2-4 Stunden nach Anwendung von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin auf 5 Stunden nach Anwendung von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten beträgt 5-6 Stunden nach Anwendung von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin.

Nach oraler Einnahme von radioaktivem Clarithromycin war die Radioaktivität zu 70-80 % im Stuhl nachweisbar. Clarithromycin wird zu ca. 20-30 % als unveränderte aktive Substanz im Urin ausgeschieden. Dieser Anteil nimmt bei einer Erhöhung der Dosis zu. Bei bestehender Niereninsuffizienz erhöhen sich die Plasmaspiegel von Clarithromycin, sofern die Dosis nicht verringert wird.

Die Gesamt-Plasmaclearance wird auf ca. 700 ml/min geschätzt; die renale Clearance beträgt ca. 170 ml/min.

#### Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen: Eine Niereninsuffizienz führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Clarithromycin sowie der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In vierwöchigen Tierversuchen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Toxizität von Clarithromycin und der Dosierung sowie der Behandlungsdauer. Bei allen Tierarten waren die ersten Anzeichen einer Toxizität in der Leber zu beobachten, wo Läsionen bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen auftraten. Die systemischen Konzentrationen bei Exposition im Zusammenhang mit dieser Toxizität sind nicht genau bekannt; die toxische Dosierung (300 mg/kg/Tag) lag jedoch eindeutig höher als die für den Menschen empfohlene therapeutische Dosis. Zu den weiteren betroffenen Geweben zählten auch der Magen, die Thymusdrüse und andere lymphatische Gewebe sowie die Nieren. Bei nahezu therapeutischen Dosen wurden nur bei Hunden Bindehautrötung und Tränenfluss beobachtet. Bei einer Dosis von 400 mg/kg/Tag zeigten einige Hunde und Affen Korneatrübungen und/oder -ödeme.

Bei In-vitro- und In-vivo-Studien mit Clarithromycin zeigten sich keine genotoxischen Wirkungen. Bei In-vitro- und In-vivo-Studien mit Clarithromycin zeigten sich keine mutagenen Wirkungen.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass die Verabreichung von Clarithromycin in Dosen, die um das 2-Fache über der klinischen Dosis bei Kaninchen (i.v.) und um das 10-Fache über der klinischen Dosis bei Affen (p.o.) lagen, zu einem erhöhten Auftreten von spontanem Abort führte. Diese Dosierungen hingen mit der maternalen Toxizität zusammen. Bei Studien an Ratten wurde

generell keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Bei zwei Studien wurden jedoch kardiovaskuläre Missbildungen bei Ratten, die mit 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, festgestellt. Bei Mäusen traten bei Dosen, die um das 70-Fache höher waren als die klinische Dosis, Gaumenspalten in unterschiedlicher Inzidenz (3 bis 30 %) auf.

Clarithromycin wurde in der Milch von laktierenden Tieren nachgewiesen.

Bei drei Tage alten Mäusen und Ratten betragen die LD<sub>50</sub>-Werte etwa die Hälfte jener bei erwachsenen Tieren. Junge Tiere zeigten ein ähnliches Toxizitätsprofil wie erwachsene Tiere, allerdings wurde in einigen Studien bei neonatalen Ratten eine erhöhte Nephrotoxizität beschrieben. Geringfügige Verminderungen der Erythrozyten-, Blutplättchen- und Leukozytenzahl wurden bei jungen Tieren ebenfalls beobachtet.

Clarithromycin wurde nicht auf Kanzerogenität untersucht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Filmtablettenkern:**

Mikrokristalline Cellulose (E460)

Croscarmellose-Natrium

Povidon K30

Talkum (E553b)

Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (E470b)

Stearinsäure 50

#### **Filmüberzug:**

Opadry gelb mit:

Hypromellose (E464)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

Vanillin

Hydroxypropylcellulose (E463)

Talkum (E553b)

Chinolingelb (E 104)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### 250 mg Filmtabletten:

Durchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 oder 500 Filmtabletten.

#### 500 mg Filmtabletten:

Durchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 oder 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.:

Clarithromycin Accord 250 mg Filmtabletten: 137527

Clarithromycin Accord 500 mg Filmtabletten: 137528

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.03.2017

Verlängerung der Zulassung: 17.02.2022

### **10. STAND DER INFORMATION**

03/2024

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.