

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Clarithromycin AL 250 mg Filmtabletten
Clarithromycin AL 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Clarithromycin AL 250 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Clarithromycin AL 500 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Clarithromycin AL 250 mg Filmtabletten
Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Prägung „C1“.

Clarithromycin AL 500 mg Filmtabletten
Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchrille und der Prägung „C2“. Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren indiziert zur Behandlung der nachfolgend genannten bakteriellen Infektionen, verursacht durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika, oder in Fällen, in denen Beta-Lactam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Streptokokken-bedingte Tonsillitis und Pharyngitis,
- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert),
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert),
- ambulant erworbene bakterielle Pneumonie,
- Infektionen der Haut und der Weichteile, z.B. Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose, Abszesse, Wundinfektionen und Zellulitis.
- Disseminierte oder lokale Infektionen durch *Mycobacterium avium* oder *Mycobacterium intracellulare* bei AIDS-Patienten. Lokale Infektionen durch *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* oder *Mycobacterium kansasii* (siehe Abschnitt 5.1).
- In geeigneter Kombination entsprechend antibakterieller Behandlungsschemata und einem geeigneten Ulcus-Therapeutikum zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit *H. pylori*-assoziierten Ulcera (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Clarithromycin richtet sich nach dem klinischen Zustand des Pa-

tienten und ist in jedem Einzelfall durch den Arzt zu bestimmen.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren Standarddosierung

Die übliche Dosierung beträgt 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin (entsprechend 2-mal täglich 1 Filmtablette Clarithromycin 250 mg bzw. 1/2 Filmtablette Clarithromycin 500 mg).

Hoch dosierte Behandlung (schwere Infektionen)

Bei schweren Infektionen kann die übliche Dosis auf 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin erhöht werden (entsprechend 2-mal täglich 2 Filmtabletten Clarithromycin 250 mg bzw. 1 Filmtablette Clarithromycin 500 mg).

Kinder

Klinische Studien wurden mit Clarithromycin-Suspension für Kinder bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Deshalb sollte bei Kindern unter 12 Jahren Clarithromycin-Suspension für Kinder (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) verwendet werden.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um ein Dosierungsschema für die i.v. Anwendung von Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Clarithromycin AL Filmtabletten sind nicht geeignet für Kinder bis zu 12 Jahren oder Kinder mit einem Körpergewicht unter 30 kg.

Patienten mit mykobakteriellen Infektionen

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin (entsprechend 2-mal täglich 2 Filmtabletten Clarithromycin 250 mg bzw. 1 Filmtablette Clarithromycin 500 mg). Wird innerhalb von 3–4 Wochen kein klinisches oder bakteriologisches Ansprechen beobachtet, so kann die Dosis auf 2-mal täglich 1000 mg Clarithromycin erhöht werden (entsprechend 2-mal täglich 4 Filmtabletten Clarithromycin 250 mg bzw. 2 Filmtabletten Clarithromycin 500 mg).

Beispiel: Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit Duodenalulcus (Erwachsene)

Clarithromycin wird im Rahmen der *First-Line*-Dreifachtherapie in einer Dosierung von 2-mal täglich 500 mg gegeben (entsprechend 2-mal täglich 2 Filmtabletten Clarithromycin 250 mg bzw. 1 Filmtablette Clarithromycin 500 mg).

Die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* sind zu beachten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um die Hälfte reduziert werden, d.h. auf einmal täglich 250 mg oder bei schweren Infektionen auf zweimal täglich 250 mg. Die Behandlung sollte bei diesen Patienten

nicht über 14 Tage hinaus fortgeführt werden.

Art der Anwendung

Clarithromycin kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach den Bakterien, welche die Infektion verursachen, sowie nach dem klinischen Zustand des Patienten. Die Behandlungsdauer ist in jedem Einzelfall vom Arzt festzulegen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin, da dies zu einer Verlängerung der QT-Zeit und zu Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da dies zu akuter Ergotamin-Vergiftung führen kann.
- 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 darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) eingenommen werden, die überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein erhöhtes Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie angewendet werden (Risiko einer Verlängerung der QT-Zeit).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.
- Clarithromycin darf, wie auch andere starke CYP3A4-Inhibitoren, nicht bei Patienten angewendet werden, die Colchicin einnehmen.
- Patienten mit Hypomagnesiämie. Clarithromycin darf nicht an Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangeren sollte 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 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. Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Clarithromycin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion.

Über letale Verläufe von Leberinsuffizienz ist berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Möglicherweise litten einige Patienten an einer vorbestehenden Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Die Patienten sollten 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 Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Deshalb sollte bei allen Patienten mit Durchfall, der nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. CDAD kann auch noch über 2 Monate nach Therapieende auftreten, deshalb ist eine sorgfältige Anamnese notwendig. Eine Beendigung der Behandlung mit Clarithromycin unabhängig von der Indikation muss daher erwogen werden. Eine mikrobielle Prüfung sollte durchgeführt und eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten vermieden werden.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Clarithromycin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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, insbe-

sondere mit Aminoglykosiden. Während und nach der Behandlung sollten Gleichgewichts- und Hörfunktion kontrolliert werden.

QT-Verlängerung:

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

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- 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).

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 sollte Clarithromycin in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Infektionen der Haut und Weichteilgewebe von leichtem bis mittlerem Schweregrad:

Diese Infektionen werden meist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide gegen Makrolide resistent sein können. Deshalb ist es wichtig, eine Resistenzprüfung durchzuführen. In Fällen, in denen Betalaktam-Antibiotika nicht verwendet 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, bei Acne vulgaris und Erysipel sowie in Situationen, in denen keine Penicillintherapie möglich ist.

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

Clarithromycin sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die das Cytochrom-Isoenzym CYP3A4 induzieren, mit Vorsicht angewendet werden (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 zusammen mit anderen Statinen verschrieben wird. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Statine eingenommen haben. Die Patienten sind bezüglich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie zu beobachten. Wenn eine Anwendung von Clarithromycin zusammen mit Statinen nicht vermieden werden kann, sollte die jeweils niedrigste zugelassene Dosis des Statins verschrieben werden. Außerdem sollte ein Statin (z.B. Fluvastatin) in Betracht gezogen werden, das von der Metabolisierung über CYP3A unabhängig ist (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin:

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie z.B. Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu signifikanter Hypoglykämie führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulanzen:

Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des INR-Werts und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). In der Zeit, in der Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulanzen einnehmen, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit häufig kontrolliert werden.

Die Anwendung einer antimikrobiellen Therapie, wie z.B. Clarithromycin, zur Behandlung einer *H. pylori*-Infektion kann zur Selektion arzneimittelresistenter Mikroorganismen führen.

Langzeitverabreichung kann, wie bei anderen Antibiotika, zur Kolonisation mit einer vermehrten Anzahl nicht empfindlicher Bakterien und Pilze führen. Im Falle einer Superinfektion sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten, wurde über erhöhte Cisaprid-Plasmaspiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung der QT-Zeit und zu Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern 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 Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern.

Dies führt zu erhöhten Terfenadin-Spiegeln, die gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie Verlängerung der QT-Zeit, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes verbunden waren (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie bei 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung des Serumspiegels des Metaboliten von Terfenadin (Carboxy-Terfenadin) und zu einer Verlängerung der QT-Zeit ohne klinisch erkennbare Auswirkung. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Ergotamin-Vergiftung verbunden ist, gekennzeichnet durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben einschließlich des Zentralnervensystems. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine):

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert werden und ihre Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Anwendung mit Clarithromycin ansteigt. Dies führt zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse. Es gibt Berichte über das Auftreten einer Rhabdomyolyse bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit diesen Statinen eingenommen haben. Wenn eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, dann muss die Anwendung von Lovastatin oder Simvastatin während dieser Behandlung unterbrochen werden.

Wenn Clarithromycin zusammen mit Statinen verschrieben wird, ist Vorsicht geboten. Wenn die Anwendung von Clarithromycin zusammen mit Statinen nicht vermieden werden kann, sollte die jeweils niedrigste zugelassene Dosis des Statins verschrieben werden. Außerdem sollte ein Statin (z.B. Fluvastatin) in Betracht gezogen werden, das von einer Metabolisierung über CYP3A unabhängig ist. Die Patienten sind bezüglich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie zu beobachten.

Einfluss 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 zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und damit zu reduzierter Wirksamkeit führen. Außerdem kann es notwendig sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, die aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein könnten (siehe auch die relevante Fachinformation des verabreichten CYP3A4-Induktors). Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin führte zu einer Erhöhung der

Serumspiegel von Rifabutin und zu einer Senkung der Serumspiegel von Clarithromycin verbunden mit einem erhöhten Uveitisrisiko.

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Clarithromycinkonzentrationen im Blut beeinflussen. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung oder eine alternative Behandlung ist zu erwägen.

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, während sie diejenige des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei verschiedenen Bakterien unterschiedlich ist, könnte der beabsichtigte Therapieerfolg bei einer gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Etravirin

Die Clarithromycin-Spiegel 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 sollten zur Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

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

Ritonavir

Eine Pharmakokinetik-Studie wies nach, dass die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Ritonavir alle 8 Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden zu einer ausgeprägten Hemmung des Metabolismus von Clarithromycin führte. Die C_{max} von Clarithromycin nahm bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir um 31%, die C_{min} um 182% und die AUC um 77% zu. Es wurde eine praktisch vollständige Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin festgestellt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte keine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion notwendig sein. Allerdings sollten für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Für Patienten mit CL_{CR} von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 50% reduziert werden. Für Patienten mit $CL_{CR} < 30$ ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 75%

reduziert werden. Eine Tagesgesamtdosis von mehr als 1 g Clarithromycin sollte nicht gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.

Wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren einschließlich Atazanavir und Saquinavir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet wird, sollten ähnliche Dosisanpassungen in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt weiter unten, Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen).

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin, das bekanntermaßen CYP3A hemmt, und einem Arzneimittel, das hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt wird, kann mit einer Erhöhung der Arzneimittelkonzentrationen verbunden sein, was zu einer Verstärkung oder Verlängerung sowohl der therapeutischen als auch der unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation führen kann. Bei Patienten, die mit anderen, als Substrat für CYP3A bekannten Arzneimitteln behandelt werden, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z.B. Carbamazepin) aufweist und/oder stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, kann eine Anpassung der Dosierung angebracht sein und die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, sollten möglichst engmaschig überwacht werden.

Von den folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie durch das gleiche CYP3A-Isoenzym verstoffwechselt werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotaminalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin; siehe Abschnitt 4.4), atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel, die Interaktionen über ähnliche Mechanismen über andere Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems zeigen, sind Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

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 sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid sollten während der Clarithromycin-Therapie überwacht werden.

Nach Markteinführung wurde über Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid berichtet. Die Blutzuckerspiegel sollten deshalb während der gleichzeitigen Anwendung von

Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid kann eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auftreten, was zu Hypoglykämie führen kann. Eine sorgfältige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

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 Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Phosphodiesterase-Inhibitor-Exposition führen. Eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Clarithromycin in Erwägung gezogen werden.

Theophyllin, Carbamazepin

Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass es zu einer mäßigen, aber statistisch signifikanten ($p \leq 0,05$) Erhöhung der Blutspiegel von Theophyllin oder Carbamazepin kam, wenn eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin gegeben wurde. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin verläuft über das 2D6-Isoenzym von Cytochrom P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft der ermittelte Metabolisierungsweg allerdings über CYP3A. In dieser Untergruppe der Population führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. In Anwesenheit von CYP3A-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, kann eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung in der Population mit CYP2D6-Mangel notwendig sein.

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

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

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

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird empfohlen, die Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte im ZNS zu überwachen.

Anderer Arzneimittelwechselwirkungen
Aminoglykoside

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere Aminoglykosiden ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der Colchicin-Exposition führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Digoxin

Digoxin wird als Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (Pgp) betrachtet. Clarithromycin hemmt bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, kann die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer erhöhten Digoxin-Exposition führen. Über erhöhte Digoxin-Serumkonzentrationen wurde auch nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Anzeichen einer Digoxinvergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin an HIV-infizierte erwachsene Patienten kann zu verminderten *Steady-State*-Konzentrationen von Zidovudin führen. Da Clarithromycin offenbar die Resorption von gleichzeitig gegebenem oralem Zidovudin beeinträchtigt, lässt sich diese Wechselwirkung weitgehend vermeiden, indem eine um vier Stunden versetzte Einnahme von Clarithromycin und Zidovudin eingehalten wird. Diese Wechselwirkung tritt offenbar nicht bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten auf, die eine Clarithromycin-Suspension zusammen mit Zidovudin oder Dideoxyinosin erhalten. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanberichte oder Publikationen zu Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Arzneimitteln, von denen angenommen wird, dass sie nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (z.B. Phenytoin und Valproat). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Über erhöhte Serumspiegel wurde berichtet.

Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) mit 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 Zunahme der AUC von Atazanavir um 28%. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Patienten mit einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50% reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min soll die Clarithromycindosis um 75% reduziert werden unter Verabreichung einer geeigneten Darreichungsform. Eine Tagesgesamtdosis von mehr als 1000 mg Clarithromycin sollte nicht gleichzeitig mit Proteaseinhibitoren verabreicht werden.

Calciumkanal-Blocker

Aufgrund des Risikos einer Hypotonie ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Calciumkanal-Blockern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem), Vorsicht geboten. Infolge dieser Wechselwirkung kann sowohl die Plasmakonzentration von Clarithromycin als auch die des Calciumkanal-Blockers erhöht sein. Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren 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 gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich Anzeichen oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung engmaschig überwacht werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapseln, 1200 mg 3-mal täglich) an 12 gesunde Probanden resultierte in *Steady-State*-Wer-

ten für AUC und C_{max} von Saquinavir, die 177% bzw. 187% höher lagen als die bei der alleinigen Gabe von Saquinavir. Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40% höher als die bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Es ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Weichgelatinekapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Hartgelatinekapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Clarithromycin in der Schwangerschaft ist bisher noch nicht nachgewiesen. Aufgrund verschiedener Ergebnisse aus Tierstudien an Mäusen, Ratten, Hasen und Affen können Beeinträchtigungen der embryofetalen Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Eine Anwendung von Clarithromycin während der Schwangerschaft sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung von Clarithromycin während der Stillzeit ist bisher noch nicht nachgewiesen. Clarithromycin geht in die Muttermilch über. Bei Stillenden sollte der Nutzen der Behandlung für die Mutter sorgfältig gegen das potenzielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

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

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Bei diesen Tätigkeiten ist ein mögliches Auftreten der Nebenwirkungen Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und gewöhnlichsten 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 zwi-

schen den Patienten mit oder ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle auf Seite 6 zeigt die in klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen von 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 $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) 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.

c. Beschreibung ausgewählter 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.

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 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 gab seltene Berichte über Clarithromycin-Retardtabletten im Stuhl, von denen viele Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionellen gastrointestinalen Störungen betrafen, welche die gastrointestinale Passagezeit verkürzen. 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 wurden mit Clarithromycin-Suspension für Kinder bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durch-

geführt. Deshalb sollte bei Kindern unter 12 Jahren Clarithromycin-Suspension für Kinder (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) verwendet werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein Dosierungsregime für die Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen.

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 zugrunde liegenden 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 1000 mg und 2000 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, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei mit 1000 mg bzw. 2000 mg behandelten Patienten vergleichbar, lagen aber bei Patienten, die Tagesgesamtdosen von 4000 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 1000 mg oder 2000 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 4000 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,

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozytose ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems ⁵			Anaphylaktoide Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst, Nervosität ³	Psychotische Störung, Verwirrheitszustand, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, ungewöhnliche Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, abnorme Geschmacksempfindung	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Schwindel, Schläfrigkeit ⁶ , Tremor	Konvulsion, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie.
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Vertigo, Hörstörung, Tinnitus	Taubheit
Herzkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm ⁷ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁷ , ventrikuläre Tachykardie ⁷ , Kammerflimmern
Gefäßkrankungen		Vasodilatation ¹		Hämorrhagie ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö ⁹ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, aufgetriebenes Abdomen ⁴ , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		Pathologische Leberfunktionswerte	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase ⁴	Leberversagen ¹⁰ , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrosis	Bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe ³ , Steifheit der Skelettmuskulatur ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,11} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhtes Blutkreatinin ¹ , erhöhter Blutharnstoff ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle ¹	Schmerzen an der Injektionsstelle ¹ , Entzündung an der Injektionsstelle ¹	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Müdigkeit ⁴	
Untersuchungen			Pathologischer Albumin/Globulin-Quotient ¹ , alkalische Phosphatase im Blut erhöht ⁴ , Laktatdehydrogenase im Blut erhöht ⁴	Erhöhter INR-Wert ³ , verlängerte Prothrombinzeit ⁸ , Verfärbung des Urins

¹ Nur für das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung angegebene Nebenwirkungen

² Nur für Retardtabletten angegebene Nebenwirkungen

³ Nur für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angegebene Nebenwirkungen

⁴ Nur für Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung angegebene Nebenwirkungen

^{5,7,9,10} Siehe Abschnitt a)

^{6,8,11} Siehe Abschnitt c)

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation
Berichte zeigen, dass die Einnahme großer Mengen von Clarithromycin in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden führt. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin einen verwirrten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Therapie einer Intoxikation
Nebenwirkungen bei einer Überdosierung sollten durch umgehende Eliminierung des nicht resorbierten Arzneimittels und supportive Maßnahmen behandelt werden. Wie bei anderen Makroliden ist nicht damit zu rechnen, dass die Serumspiegel von Clarithromycin durch Häm- oder Peritonealdialyse merklich beeinflusst werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Clarithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktoring.
ATC-Code: J01FA09

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

Der beim Menschen nachgewiesene 14(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Muttersubstanz, weist ebenfalls eine antibakterielle Wirkung auf. Der Metabolit ist gegen *Haemophilus influenzae* noch 1 bis 2 MHK-Stufen aktiver als die Ausgangsverbindung. Je nach Art des untersuchten Teststamms zeigen Clarithromycin und der Metabolit *in vitro* und *in vivo* eine additive oder synergistische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).

- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Die Testung von Clarithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. ¹⁾ (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ²⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

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

²⁾ Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFFs), die eine Differenzierung zwischen wildtypischen Isolaten und solchen mit verminderter Empfindlichkeit erlauben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenz-

überwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomphila 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
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [°]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> ¹⁾
Andere Mikroorganismen
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

[°] Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

[§] Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

¹⁾ Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50%.

[°] Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clarithromycin wird rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt – überwiegend im Jejunum – resorbiert, unterliegt jedoch einem extensiven First-Pass-Metabolismus nach oraler Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250 mg-Clarithromycin-Tablette beträgt ca. 50%. Durch Nahrungsaufnahme wird die Resorption leicht verzögert; die Bioverfügbarkeit wird jedoch nicht beeinträchtigt. Deshalb

können Clarithromycin Filmtabletten unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Auf Grund seiner chemischen Struktur (6-*O*-Methylethromycin) ist Clarithromycin weitgehend Magensäure-unempfindlich. Maximale Plasmaspiegel von 1–2 µg/ml Clarithromycin wurden bei Erwachsenen nach oraler Einnahme von 2-mal täglich 250 mg beobachtet. Nach Einnahme von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin lag der maximale Plasmaspiegel bei 2,8 µg/ml.

Nach Anwendung von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht der mikrobiologisch aktive 14-Hydroxy-Metabolit maximale Plasmakonzentrationen von 0,6 µg/ml. Der *Steady State* wird innerhalb von 2 Tagen nach Dosierungsbeginn erreicht.

Verteilung

Clarithromycin penetriert gut in verschiedene Kompartimente, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200–400 l. Clarithromycin erreicht in manchen Geweben Konzentrationen, die um ein Vielfaches über den Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut liegen. Erhöhte Konzentrationen wurden sowohl in den Rachenmandeln als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin tritt auch in das Magensekret über.

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

Biotransformation

Clarithromycin wird rasch und in großem Umfang in der Leber metabolisiert. Die Stoffwechsellage 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 Einnahme von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin auf 5 Stunden nach Einnahme von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten beträgt 5 bis 6 Stunden.

Elimination

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.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Eine Niereninsuffizienz führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Clarithromycin sowie der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zeigte sich, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies war die Leber Zielorgan toxischer Wirkungen; bei Hunden und Affen waren Läsionen in der Leber nach einer Behandlung von 14 Tagen nachweisbar. Jedoch waren die toxischen Dosen beim Tier eindeutig höher als die beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Bei Ratten, die mit 150 mg/kg/d Clarithromycin behandelt wurden, zeigten sich kardiovaskuläre Missbildungen.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zum mutagenen Potenzial verliefen negativ.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass Clarithromycin in maternaltoxischen Dosen beim Kaninchen und beim Affen zu erhöhten Raten von Fehlgeburten führt. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Bei Mäusen traten bei der 70-fachen klinischen Dosierung Gaumenspalten auf (Häufigkeit 3–30%).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Povidon (K 30), Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich], Talkum.

Filmüberzug (Opadry 20 H 52875):

Hypromellose, Hypromellose, Propylenglykol, Talkum, Vanillin, Chinolingelb (E 104), Titan-dioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Clarithromycin AL 250 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 10 und 20 Filmtabletten

Clarithromycin AL 500 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 10, 14 und 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Clarithromycin AL 250 mg Filmtabletten
59947.00.00

Clarithromycin AL 500 mg Filmtabletten
59947.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. September 2004

10. Stand der Information

Mai 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin