



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin-Micro Labs 250 mg Filmtabletten
 Clarithromycin-Micro Labs 500 mg Filmtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clarithromycin-Micro Labs 250 mg Filmtabletten

Jede Clarithromycin-Micro Labs 250 mg Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Clarithromycin-Micro Labs 500 mg Filmtabletten

Jede Clarithromycin-Micro Labs 500 mg Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Clarithromycin-Micro Labs 250 mg Filmtabletten

Clarithromycin-Micro Labs 250 mg Filmtabletten sind leuchtend gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „C2“ auf einer Seite und unbedruckt auf der anderen Seite.

Clarithromycin-Micro Labs 500 mg Filmtabletten

Clarithromycin-Micro Labs 500 mg Filmtabletten sind blass gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck „C1“ auf einer Seite und unbedruckt auf der anderen Seite.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Clarithromycin ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

- Infektionen der oberen Atemwege
 - Infektionen des Halses (Tonsillitis, Pharyngitis, Tracheitis), der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) und des Mittelohrs (Otitis media).
- Infektionen der unteren Atemwege
 - Bronchitis, bakterielle Lungenentzündung (Pneumonie) und primäre atypische Pneumonie.
- Infektionen der Haut- und Weichgewebe
 - Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose und infizierte Wunden.
- Prophylaxe disseminierter Infektionen durch *Mycobacterium avium complex* bei HIV-infizierten Patienten, CD4-Lymphozytenwerte unter oder bis zu 100/mm³.
- Behandlung lokalisierter oder disseminierter mykobakterieller Infektionen mit *Mycobacterium avium* oder *Mycobacterium intracellulare*. Lokalisierte Infektionen mit *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* und *Mycobacterium kansasii*.
- Eradikation von *H. pylori*, nach Säuresuppression und Prävention des Wiederauftretens von Zwölffingerdarmgeschwüren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 12 Jahren: Klinische Studien wurden mit Clarithromycin Suspension für Kinder unter Einschluss von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Die Anwendung von Clarithromycin Tabletten wurde bei Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Bei Kindern unter 12 Jahren muss Clarithromycin Suspension für Kinder (Granulat zur Herstellung einer oralen Suspension) verwendet werden.

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre: Anwendung wie bei Erwachsenen.

Die übliche Therapiedauer beträgt 6 bis 14 Tage.

Clarithromycin kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Empfohlene Dosierung von Clarithromycin bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren:

Infektionen der Atemwege, der Haut und der Weichteile

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 250 mg Tablette zweimal täglich. Bei schweren Infektionen beträgt die empfohlene Dosierung 500 mg zweimal täglich.

Die übliche Therapiedauer beträgt 6 bis 14 Tage.

Mykobakterielle Infektionen

Behandlung: Bei Erwachsenen sollte als Anfangsdosis 500 mg zweimal täglich gegeben werden.

Bei lokalisierten oder disseminierten Infektionen bei Erwachsenen (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*) beträgt die empfohlene Dosierung 1000 mg pro Tag, verteilt auf zwei Dosen.

Die Behandlung disseminierter Infektionen durch *Mycobacterium avium complex* (MAC) bei AIDS-Patienten

sollte fortgeführt werden, während der klinische und mikrobiologische Nutzen ermittelt wird. Clarithromycin sollte in Kombination mit anderen antimykobakteriellen Arzneimitteln angewendet werden.

Die Behandlung von Infektionen durch andere, nicht-tuberkulöse Mykobakterien sollte nach Anweisung des Arztes weitergeführt werden.

Prophylaxe: Die empfohlene Dosis Clarithromycin für Erwachsene beträgt 500 mg zweimal täglich.

Eradikation von *Helicobacter pylori* und Prävention rezidivierender Duodenalulzera

Dreifachtherapie:

Die empfohlene Dosierung beträgt Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 1000 mg Amoxicillin zweimal täglich und 20 mg Omeprazol einmal täglich über 7 bis 10 Tage.

Zweifachtherapie:

Die empfohlene Dosierung beträgt 500 mg Clarithromycin dreimal täglich und 40 mg Omeprazol einmal täglich über 14 Tage, gefolgt von 20 mg oder 40 mg Omeprazol pro Tag über 14 Tage.

Zusätzliche Informationen

Peptische Ulzera gehen in hohen Maßen mit einem H.-pylori-Befall einher. Neunzig bis 100 % aller Patienten mit Duodenalulzera sind mit dem Erreger infiziert. Die Eradikation von H. pylori hat eine signifikante Reduzierung der Rezidivrate von Duodenalulzera gezeigt, wodurch weniger häufig eine antisekretorische Langzeittherapie erforderlich ist.

Dreifachtherapie bei Duodenalulzera:

In einer gut kontrollierten Studie erhielten mit H. pylori infizierte Patienten mit Duodenalulzera eine Eradikationstherapie mit Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 1000 mg Amoxicillin zweimal täglich plus 20 mg Omeprazol täglich über 10 Tage, oder 500 mg Clarithromycin dreimal täglich plus 40 mg Omeprazol einmal täglich über 14 Tage. Eine Eradikation von H. pylori wurde bei 90 % der Patienten beobachtet, die die Dreifachtherapie mit Clarithromycin erhielten, und bei 60 % der Patienten, die die Zweifachtherapie erhielten.

Zweifachtherapie bei Duodenalulzera:

In 4 gut kontrollierten Studien wurden mit H. pylori infizierte Patienten mit Duodenalulzera 500 mg Clarithromycin dreimal täglich und 40 mg Omeprazol einmal täglich über 14 Tage behandelt, gefolgt von entweder 40 mg Omeprazol pro Tag (Studie A) oder 20 mg Omeprazol pro Tag (Studien B, C und D) über weitere 14 Tage. Die Patienten der jeweiligen Kontrollgruppe erhielten nur Omeprazol über 28 Tage.

In Studie A wurde H. pylori bei mehr als 80 % der mit Clarithromycin und Omeprazol behandelten Patienten eradiziert, aber nur bei 1 % der mit Omeprazol behandelten Patienten. In Studie B, C und D wurde H. pylori bei mehr als 70 % der mit Clarithromycin und Omeprazol behandelten Patienten eradiziert und bei weniger als 1 % der mit Omeprazol behandelten Patienten. In allen Studien zeigten die mit Clarithromycin und Omeprazol behandelten Patienten nach sechs Monaten einen statistisch geringeren prozentualen Anteil an Ulkurrezidiven als die nur mit Omeprazol behandelten Patienten.

Clarithromycin wurde auch in anderen Kombinationen zur Eradikation von H. pylori eingesetzt. Diese waren:

- Clarithromycin + Tinidazol und Omeprazol oder Lansoprazol
- Clarithromycin + Metronidazol und Omeprazol oder Lansoprazol
- Clarithromycin + Tetrazyklin, Ranitidin und Bismutsubsalicylat
- Clarithromycin + Amoxicillin und Lansoprazol

Clarithromycin kann bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion in der für Erwachsene üblichen Dosierung verordnet werden.

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung und Kreatinin-Clearance-Raten unter 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis auf 250 mg einmal täglich, bei Schwerstinfektionen auf 250 mg zweimal täglich halbiert werden. Bei diesen Patienten sollte die Therapie nicht länger als 14 Tage durchgeführt werden.

Bei nierenfunktionsgestörten Patienten, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, ist die Dosis wie folgt anzupassen:

Kreatininwerte 30-60 ml/min - Reduzierung der Clarithromycin-Dosis auf die Hälfte;

Kreatininwerte unter 30 ml/min - Reduzierung der Clarithromycin-Dosis um 75 %;

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir darf die Tagesdosis von Clarithromycin 1 g nicht überschreiten.

Bei Patienten mit mittelgradigen bis schweren Leberfunktionsstörungen ist bei normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Makrolidantibiotika oder einem der sonstigen in Abschnitt 6.1 aufgeführten Bestandteile.
- Die gleichzeitige Verschreibung von Clarithromycin und eine der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: mit Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin, da diese zu einer QT Verlängerung und zu Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.5 und 4.5) führen können.
- Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Mutterkornalkaloiden (z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da dies zu Ergotismus führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte QT-Verlängerung) oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen einschließlich Torsade de pointes angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Clarithromycin sollte nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) gegeben werden, die in hohem Maße durch CYP3A4 (Lovastatin oder Simvastatin) metabolisiert werden, aufgrund des Risikos einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4).
- Ebenso wie bei anderen starken CYP3A4-Hemmern, sollte Clarithromycin nicht bei Patienten eingesetzt werden, die Colchicin einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Clarithromycin sollte Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) aufgrund des Risikos einer Verlängerung der QT-Intervallzeit nicht verabreicht werden.
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an schweren Leberfunktionsstörungen in Kombination mit einer gestörten Nierenfunktion leiden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor, Ivabradin oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung jeder antimikrobiellen Therapie, wie Clarithromycin, zur Behandlung einer H. pylori Infektion kann selektiv für Mikroorganismen sein, die gegen das Arzneimittel resistent sind.

Clarithromycin darf bei schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, insbesondere während der ersten drei Schwangerschaftsmonate (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Clarithromycin wird größtenteils über die Leber ausgeschieden. Daher sollte Clarithromycin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Verabreichung von Clarithromycin bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Niereninsuffizienz ist ebenfalls Vorsicht angezeigt.

Berichten zufolge sind unter Behandlung mit Clarithromycin Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhter Leberenzyme, sowie hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus aufgetreten. Diese Leberfunktionsstörung kann schwerwiegend sein und ist üblicherweise reversibel. In einigen Fällen wurde über Leberfunktionsstörung mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Manche Patienten leiden möglicherweise bereits an einer Lebererkrankung oder nehmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z. B. Anorexie, Ikterus, dunkel verfärbter Urin, Pruritus, druckempfindlicher Bauch) entwickeln.

Pseudomembranöse Kolitis wurde unter nahezu allen antibakteriellen Substanzen einschließlich Makroliden beschrieben. Der Schweregrad reicht von leicht bis lebensbedrohend. Unter nahezu allen antibakteriellen Substanzen einschließlich Clarithromycin wurde *Clostridioides difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) beschrieben, die von milder Diarrhoe bis hin zu tödlich verlaufender Kolitis verlaufen kann. Eine Behandlung mit antibakteriellen Substanzen verursacht Veränderungen in der normalen Dickdarmflora und kann zu einer übermäßigen Vermehrung von *C. difficile* führen. Bei allen Patienten, die nach Antibiotikagabe eine Diarrhoe entwickeln, muss das Vorliegen einer CDAD in Betracht gezogen werden. Es ist eine sorgfältige ärztliche Beobachtung erforderlich, da mehr als zwei Monate nach der Verabreichung von antibakteriellen Substanzen noch über das Auftreten einer CDAD berichtet wurde. Daher sollte unabhängig von der Indikation eine Beendigung der Clarithromycin-Therapie erwogen werden. Es sollte eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt und eine adäquate Behandlung eingeleitet werden. Die Anwendung von Antiperistaltika ist zu vermeiden.

Es liegen Post-Marketing-Berichte über Colchicintoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Clarithromycin vor, insbesondere bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Es wurde über Todesfälle bei einigen



solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolbenzodiazepinen wie Triazolam und intravenösem Midazolam ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere Aminoglykosiden, ist Vorsicht geboten. Während und nach der Behandlung sollten die vestibuläre und auditive Funktion überprüft werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Längere kardiale Repolarisation und QT-Intervall können ein Risiko zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de Pointes sein, falls bei der Behandlung Makrolide, einschließlich Clarithromycin (siehe Abschnitt 4.8), verwendet werden. Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen können (einschließlich Torsade de Pointes), sollte Clarithromycin bei folgenden Patienten mit Vorsicht verwendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QT-Verlängerung verbunden sind (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter QT-Verlängerung oder einer Historie von ventrikulären Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.3) nicht angewendet werden.

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: Aufgrund der Resistenzentwicklung von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird, wenn Clarithromycin zur Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie verordnet wird. Bei einer nosokomialen Pneumonie sollte Clarithromycin nur in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika angewendet werden.

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 Betalaktam-Antibiotika nicht eingesetzt werden können (z. B. aufgrund einer Allergie), können andere Antibiotika, z. B. Clindamycin, Mittel der ersten Wahl sein. Aktuell spielen Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen eine Rolle, z. B. bei Infektionen durch *Corynebacterium minutissimum* (Erythrasma), Acne vulgaris, Erysipel und in Situationen, wo Penicilline nicht angewendet werden dürfen.

Im Fall von schwerwiegenden akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktischem Schock oder schweren Hautreaktionen (z. B. akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), sollte Clarithromycin unverzüglich abgesetzt werden und eine entsprechende Behandlung sollte umgehend eingeleitet werden.

Bei Anwendung von Clarithromycin zusammen mit CYP3A4-Induktoren hat die Behandlung mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine): Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Beim Verschreiben von Clarithromycin mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten. Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten berichtet, die Clarithromycin gemeinsam mit Statinen eingenommen haben. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Statinen nicht zu vermeiden ist, wird empfohlen, die niedrigste verfügbare Statin-Dosis zu verschreiben.

Der Einsatz eines Statins, das nicht vom CYP3A-Stoffwechsel abhängig ist (z. B. Fluvastatin) kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu einer ausgeprägten Hypoglykämie führen. Es wird eine engmaschige Glukosekontrolle empfohlen.

Orale Antikoagulanzen: Es besteht ein Risiko für schwere Blutungen und signifikante Erhöhungen von INR und Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Warfarin

angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5). INR und Prothrombinzeit sollen 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 Antikoagulanzen z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Langzeitanwendung kann es, wie bei anderen Antibiotika, zu einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Keimen und Pilzen kommen. Beim 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung folgender Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Domperidon, Astemizol und Terfenadin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Cisaprid wurde über erhöhte Plasmaspiegel von Cisaprid berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachyarrhythmien, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten beobachtet, die Clarithromycin zusammen mit Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass die Anwendung von Makroliden die Verstoffwechselung von Terfenadin beeinflusst, was zu erhöhten Terfenadinspiegeln führen und zuweilen mit Herzrhythmusstörungen (z. B. QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes) assoziiert sein kann (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie mit 14 gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg der Serumsiegel des sauren Metaboliten von Terfenadin und zur Verlängerung des QT-Intervalls (ohne klinisch nachweisbare Auswirkung). Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Mutterkornalkaloiden

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Ergototoxizität, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Mutterkornalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin ihre Plasmakonzentration erhöht, was das Risiko für Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse erhöht. Es gab bei Patienten, die Clarithromycin gemeinsam mit diesen Statinen eingenommen haben, Berichte über Rhabdomyolyse. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während dieser Behandlung ausgesetzt werden.

Beim Verschreiben von Clarithromycin mit Statinen ist Vorsicht geboten. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Statinen nicht zu vermeiden ist, wird empfohlen, die niedrigste verfügbare Statin-Dosis zu verschreiben.

Der Einsatz eines Statins, das nicht vom CYP3A-Stoffwechsel abhängig ist (z. B. Fluvastatin) kann erwogen werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Efflux-Transporter P-Glycoprotein (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 CYP3A und/oder Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen. 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).

Auswirkung anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können die Verstoffwechselung von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Konzentrationen von Clarithromycin und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Ferner kann es sich als notwendig erweisen, die Plasmaspiegel des CYP3A4-Induktors zu kontrollieren, da diese infolge der CYP-

3A4-Hemmung durch Clarithromycin erhöht sein können (siehe auch entsprechende Produktinformation für den verwendeten CYP3A4-Induktor). Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin bewirkte eine Erhöhung der Rifabutin- bzw. eine Verringerung der Clarithromycin-Serumspiegel sowie ein erhöhtes Risiko für Uveitis.

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

Efavirenz, Nevirapin, Rifampin, Rifabutin, Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, z. B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin, können die Verstoffwechselung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, während die Plasmawerte des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin (14-OH-Clarithromycin) ansteigen. 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 Verfügbarkeit von Clarithromycin wurde durch Etravirin vermindert, allerdings wurde die Konzentration des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöht. 14-OH-Clarithromycin weist eine reduzierte Wirksamkeit gegen *Mycobacterium avium complex* (MAC) auf und die Wirksamkeit gegen dieses Pathogen kann verändert sein. Deshalb sollten für die Behandlung von Infektionen mit MAC-Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe von 200 mg Fluconazol täglich und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich führte bei 21 gesunden Probanden zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-state-Konzentration (C_{min}) von Clarithromycin um 33 % und einem Anstieg der AUC (Fläche unter der Kurve) um 18 %. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-(OH)-Clarithromycin wurden durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Eine Dosisanpassung von Clarithromycin ist nicht erforderlich.

Ritonavir

In einer pharmakokinetischen Untersuchung wurde gezeigt, dass eine Kombinationstherapie von Clarithromycin 500 mg alle 12 Stunden mit Ritonavir 200 mg alle 8 Stunden zu einer beträchtlichen Hemmung der Metabolisierung von Clarithromycin führte: bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir stieg die C_{max} um 31 %, die C_{min} um 182 % und die Fläche unter der Blutspiegelkurve (AUC) um 77 %. Die Bildung des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten wurde nahezu vollständig gehemmt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin dürfte jedoch eine Verringerung der Dosis bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht erforderlich sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte folgende Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden:

Die Clarithromycinosis sollte bei Patienten mit einer hohen Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min um 50 %, bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min um 75% reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir darf die Tagesdosis von Clarithromycin nicht mehr als 1 g betragen.

Ähnliche Dosisanpassungen sollten 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“).

Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

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.

Für die folgenden Medikamente oder Medikamentenklassen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie durch das gleiche CYP3A Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Domperidon, Mutterkornalkaloide, Ibrutinib, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban),



atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin; aber diese Liste ist nicht vollständig. Zu den Arzneimitteln, die durch ähnliche Mechanismen durch andere Isoenzyme im Cytochrom-P450-System interagieren, gehören Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

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.

Direkte Orale Antikoagulation (DOAKs)

Die DOAKs - Dabigatran und Edoxaban sind Substrate für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban wird 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).

Antiarrhythmika

In Post-Marketing-Berichten wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid über Torsade-de-pointes-Tachykardie berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten die Patienten auf eine QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm überwacht werden. Unter Behandlung mit Clarithromycin sollten die Serumkonzentrationen von Chinidin und Disopyramid überwacht werden.

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen Berichte über Hypoglykämie bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin mit Disopyramid vor. Daher sollten die Blutzuckerwerte während der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin mit Disopyramid überwacht werden.

Orale blutzuckersenkende Wirkstoffe/Insulin

Bei bestimmten blutzuckersenkenden Wirkstoffen wie Nateglinid und Repaglinid kann eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auftreten und bei gleichzeitiger Gabe zu einer Hypoglykämie führen. Eine gründliche Überwachung der Blutzuckerwerte wird empfohlen.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde gemeinsam mit Omeprazol (40 mg täglich) bei gesunden erwachsenen Probanden verabreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol wurden durch die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin erhöht (Erhöhung der C_{max} um 30 %, Anstieg der AUC₀₋₂₄ um 89 % und Verlängerung der t_{1/2} um 34 %). Der durchschnittliche gastrische pH-Wert über 24 Stunden lag nach alleiniger Omeprazol-Verabreichung bei 5,2 und nach kombinierter Anwendung mit Clarithromycin bei 5,7.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Diese Phosphodiesterasehemmer werden ganz oder teilweise durch CYP3A metabolisiert, wobei CYP3A durch gleichzeitig verabreichtes Clarithromycin gehemmt werden kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil führt vermutlich zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Phosphodiesterasehemmern. Eine Dosisreduktion von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien weisen darauf hin, dass es nach Verabreichung jedes dieser Arzneimittel in Kombination mit Clarithromycin zu einem mäßigen, aber statistisch signifikanten (p<0,05) Anstieg der zirkulierenden Theophyllin- und Carbamazepinspiegel kommt. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

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

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg b.i.d.) 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 sollte vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie 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 Metabolisierung nicht über CYP3A erfolgt (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.

Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Clarithromycin und Ciclosporin oder Tacrolimus führte zu einem mehr als 2-fachen Anstieg der C_{min}-Werte von Ciclosporin und Tacrolimus. Ähnliche Effekte sind auch für Sirolimus zu erwarten. Wird eine Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten eingeleitet, die bereits eines dieser Immunsuppressiva erhalten, müssen die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus engmaschig kontrolliert und ihre Dosierung bei Bedarf entsprechend reduziert werden. Wenn Clarithromycin bei diesen Patienten abgesetzt wird, ist erneut eine engmaschige Überwachung der Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erforderlich, um eine entsprechende Dosisanpassung vornehmen zu können.

Warfarin

Die Anwendung von Clarithromycin bei Patienten, die Warfarin erhalten, kann zu einer Verstärkung der Wirkung von Warfarin führen. Die Prothrombinzeit sollte bei diesen Patienten häufiger überwacht werden.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

Bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin mit anderen otootoxischen Wirkstoffen, insbesondere Aminoglykosiden, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (Pgp). Clarithromycin ist ein bekannter Hemmer des Pgp. Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Clarithromycin kann die Hemmung von Pgp 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 Digoxin-Intoxikation festgestellt, einschließlich potenziell letaler Arrhythmien. Bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten, sollten die Digoxin-Serumkonzentrationen sorgfältig überwacht werden.

Zidovudin

Die kombinierte orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten 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 Dideoxynosin einnehmen, nicht aufzutreten.

Bei Verabreichung von Clarithromycin als intravenöse Infusion ist das Auftreten dieser Wechselwirkung unwahrscheinlich.

Phenytoin und Valproat

Es liegen spontane oder veröffentlichte Berichte über eine Interaktion von CYP3A-Hemmern vor, auch bei Clarithromycin in Kombination mit Arzneimitteln, bei denen man keine Metabolisierung durch CYP3A vermutet hatte (z. B. Phenytoin und Valproat). Die Bestimmung von Serumkonzentrationen wird für diese Arzneimittel bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin empfohlen. Erhöhte Serumkonzentrationen sind beschrieben worden.

Lomitapid

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lomitapid ist aufgrund des Potenzials für deutlich erhöhte Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Wechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einer 2-fach erhöhten Exposition gegenüber Clarithromycin und einer 70%igen Abnahme der Exposition gegenüber 14-OH-Clarithromycin mit einem 28%igen Anstieg der AUC von Atazanavir. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min) ist die Clarithromycin-Dosis um 50% zu reduzieren. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis unter Anwendung einer geeigneten Darreichungsform von Clarithromycin um 75% reduziert werden. Clarithromycin-Dosen von mehr als 1000 mg pro Tag sollten nicht zusammen mit Proteasehemmern verabreicht werden.

Calciumkanal-Hemmer

Es ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin und Calciumkanal-Hemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) aufgrund eines Hypotonie-Risikos. Die Plasmakonzentrationen sowohl von Clarithromycin als auch von Calciumkanal-Hemmern können aufgrund der Wechselwirkung steigen. Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose sind bei Patienten beobachtet worden, die Clarithromycin gemeinsam mit Verapamil eingenommen haben.

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, sollten auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Saquinavir

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

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapsel, 1200 mg dreimal täglich) bei 12 gesunden Probanden resultierte in AUC- und C_{max}-Werten von Saquinavir, die im Steady-State 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 notwendig. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln übertragbar. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt auf die Wirkungen übertragbar, die unter Saquinavir/Ritonavir beobachtet werden. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die potentielle Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe Wechselwirkungen mit Ritonavir).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Ergebnissen aus Tier-Studien und Erfahrungen an Menschen kann die Möglichkeit von unerwünschten Effekten auf den Embryo bzw. die fetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden.

Einige Beobachtungsstudien, in denen die Exposition gegenüber Clarithromycin während des ersten und zweiten Trimesters bewertet wurde, haben ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten im Vergleich zu keinem Antibiotikaesatz oder anderen Antibiotikaesatz im selben Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien zum Risiko schwerwiegender angeborener Missbildungen bei Verwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse.

Daher wird von einer Anwendung während der Schwangerschaft ohne ein gründliches Abwägen von Nutzen und Risiko abgeraten.

Stillzeit

Die Sicherheit der Verwendung von Clarithromycin während des Stillens von Säuglingen wurde nicht nachgewiesen.

Clarithromycin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurde geschätzt, dass ein ausschließlich gestilltes Kind etwa 1,7% des müttergewichteten Gewichts erhalten würde Dosis von Clarithromycin. Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprosspilzbesiedlung kommen, so dass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen. Bei Stillenden sollte der Nutzen der Behandlung für die Mutter sorgfältig gegen das potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Clarithromycin auf die Fertilität beim Menschen vor.



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. Ehe Patienten Auto fahren oder Maschinen bedienen, sollten mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Vertigo, Verwirrung und Desorientierung berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Clarithromycin bei Erwachsenen und Kindern sind Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind für gewöhnlich von leichter Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolidantibiotika überein (siehe Punkt b., Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen Patientenpopulationen mit oder ohne vorbestehenden Mykobakterieninfektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die unter Clarithromycin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, langsam freisetzendes Tabletten und Tabletten mit verlängerter Freisetzung in klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden.

Die Wirkungen, für die zumindest ein möglicher Kausalzusammenhang mit Clarithromycin besteht, werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt und sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und Nicht bekannt (unerwünschte Wirkungen aus der Anwendung nach der Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, sofern die Schwere bemessen werden konnte.

c. Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Plebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Punktionsstelle und Entzündung an der Injektionsstelle gelten nur für die intravenöse Formulierung.

In sehr seltenen Fällen wurde über ein Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet, dass im Allgemeinen mit schwerwiegenden Grunderkrankungen und/oder Begleitmedikamenten in Verbindung gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Besonderes Augenmerk sollte auf Durchfall gelegt werden, da bei Verwendung fast aller antibakteriellen Wirkstoffe, einschließlich Clarithromycin, über Clostridioides difficile-assoziierten Durchfall (CDAD) berichtet wurde, dessen Schweregrad von leichtem Durchfall bis hin zu tödlicher Kolitis reichen kann (Siehe Abschnitt 4.4).

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse sollte die Clarithromycin-Therapie sofort abgebrochen und eine angemessene Behandlung dringend eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Makroliden wurde bei Clarithromycin selten über QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de Pointes berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Nach dem Inverkehrbringen wurden Berichte über die Toxizität von Colchicin bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin veröffentlicht, insbesondere bei älteren Menschen und/oder Patienten mit Niereninsuffizienz, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es gab seltene Berichte über Hypoglykämien, von denen einige bei Patienten auftraten, die gleichzeitig orale Hypoglykämika oder Insulin erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin und Triazolam Berichte von Wechselwirkungen und Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) vor (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung). Es wird empfohlen, die Patienten auf verstärkte pharmakologische Auswirkungen auf das ZNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Warfarin besteht das Risiko einer schweren Blutung und einer signifikanten Erhöhung der INR- und Prothrombinzeit. Die INR- und Prothrombinzeiten sollten häufig überwacht werden, während Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es gibt seltene Berichte über Clarithromycin-Tabletten mit verzögerter Freisetzung im Stuhl, die häufig bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionalen gastrointestinalen Störungen, die verkürzten gastrointestinalen Transitzeiten führen, aufgetreten sind. In einigen Berichten standen Tablettenüberreste im

Zusammenhang mit Durchfall. Es wird empfohlen, dass Patienten mit Tablettenüberresten im Stuhl und ohne Verbesserung ihres Zustandes auf eine andere Clarithromycin-Formulierung (z. B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden sollten.

Besondere Patientengruppen: Unerwünschte Wirkungen bei immunkompromittierten 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. Daher sollte bei Kindern unter 12 Jahren Clarithromycin-Suspension für Kinder verwendet werden.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Empfehlung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten im Alter unter 18 Jahren vor.

Es wird angenommen, dass Häufigkeit, Typ und Schweregrad von unerwünschten Wirkungen bei Kindern dieselben sind wie bei Erwachsenen.

e. Andere besondere Patientengruppen

Immunkompromitierte Patienten

Bei AIDS und anderen immunkompromitierten Patienten, die aufgrund mykobakterieller Infektionen langfristig mit höheren Dosen von Clarithromycin behandelt werden, ist es häufig schwierig, unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise auf Verabreichung von Clarithromycin zurückgehen, von den zugrundeliegenden Anzeichen der HIV-Erkrankung oder interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei Erwachsenen waren die von Patienten am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter Tagesdosen von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin: Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Hautausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Anstieg der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere mit geringer Häufigkeit vorkommende Ereignisse waren Dyspnoe, Insomnie und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei Patienten, die mit 1000 mg bzw. 2000 mg behandelt worden waren, vergleichbar, aber bei mit 4000 mg Clarithromycin behandelten Patienten im Allgemeinen 3- bis 4-mal höher.

Bei diesen immunkompromitierten Patienten erfolgte die Beurteilung der Laborwerte durch Analyse der Werte außerhalb des erweiterten Normbereichs (d. h. von der Untergrenze bzw. Obergrenze sehr stark abweichende Werte) des jeweiligen Tests. Auf Basis dieser Kriterien wiesen etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, sehr stark erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel sowie abnorm niedrige Leukozyten- und Thrombozytenzahlen auf. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen zwei Dosisgruppen wies ferner erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Spiegel auf. Die Häufigkeit abnormer Werte bei allen Parametern außer Leukozyten war bei Patienten, die täglich 4000 mg erhielten, geringfügig höher.

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

4.9 Überdosierung

Berichten zufolge sind nach Einnahme großer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung, der 8 Gramm Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Überdosierung stehen, sollten mit Magenspülung und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Wie bei anderen Makrolidantibiotika ist nicht zu erwarten, dass die Clarithromycin-Spiegel im Serum durch Häm- oder Peritonealdialyse gesenkt werden können.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide

ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein halbsynthetisches Derivat von Erythromycin A. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50-S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinbiosynthese.

In vitro hat Clarithromycin eine hervorragende Wirksamkeit gegen Standarderreger und isolierte Erregerstämme gezeigt. Es ist sehr wirksam gegen ein breites Spektrum aerober und anaerober Gram-positiver und Gram-negativer Erreger. Die

minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Clarithromycin sind generell niedriger als die von Erythromycin.

Der 14-Hydroxymetabolit von Clarithromycin hat auch eine antimikrobielle Aktivität. Die MHK dieses Metaboliten sind gleich oder doppelt so hoch wie die MHK der Ausgangsverbindung, mit Ausnahme von *H. influenzae*, bei dem der 14-Hydroxymetabolit doppelt so aktiv ist wie die Ausgangsverbindung.

Resistenz

Resistenzmechanismen gegen Makrolidantibiotika umfassen eine Veränderung der Zielstelle des Antibiotikums oder basieren auf einer Modifikation und/oder dem aktiven Ausfluss des Antibiotikums. Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt werden, induziert werden oder konstitutiv existieren. Makrolidresistente Bakterien erzeugen Enzyme, die zur Methylierung von restlichem Adenin an ribosomaler RNA und folglich zur Hemmung der Antibiotikabindung an das Ribosom führen. Makrolidresistente Organismen sind im Allgemeinen kreuzresistent gegen Lincosamide und Streptogramin B, basierend auf der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle. Clarithromycin zählt ebenfalls zu den starken Induktoren dieses Enzyms. Darüber hinaus wirken Makrolide bakteriostatisch, indem sie die Peptidyltransferase von Ribosomen hemmen.

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

Sowohl in vitro als auch bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Infektionen hat Clarithromycin Wirksamkeit gegen die folgenden Erregerstämme gezeigt:

Gram-positive aerobe Erreger
Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Listeria monocytogenes

Gram-negative aerobe Erreger
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila

Sonstige Erreger
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae (TWAR)
Chlamydia trachomatis

Mykobakterien
Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium avium complex (MAC), bestehend aus:
Mycobacterium avium
Mycobacterium intracellulare

Die Produktion von Beta-Lactamase hat in der Regel keinen Einfluss auf die Wirkung von Clarithromycin.

Hinweis: die meisten gegenüber Methylcillin und Oxacillin resistenten Staphylokokkenstämme sind auch gegenüber Clarithromycin resistent.

Helicobacter
Helicobacter (Campylobacter) pylori

Gram-positive aerobe Erreger
Streptococcus agalactiae
Streptokokken (Gruppe C, F, G)
Streptococcus viridans

Gram-negative aerobe Erreger
Bordetella pertussis
Pasteurella multocida

Gram-positive anaerobe Erreger
Clostridium perfringens
Peptococcus niger
Propionibacterium acnes

Gram-negative anaerobe Erreger
Bacteroides melaninogenicus

Spirochäten
Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum

Campylobacter
Campylobacter jejuni



Tabelle: Bei Clarithromycin berichtete Nebenwirkungen:

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 , Infektionen ³ , Vaginalinfektion	pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	
Psychische Störungen		Insomnie	Angstzustände, Nervosität ³	Psychische Störungen, Verwirrheitszustand, Depersonalisation, Depressionen, Desorientierung, Halluzinationen, abnormale Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksperversion	Bewusstlosigkeit ¹ , Dyskinesie ¹ , Schwindelgefühl, Somnolenz ⁶ , Zittern	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Beeinträchtigung des Gehörs, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT verlängert im Elektrokardiogramm ⁸ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁸ , Ventrikuläre Tachykardie ⁹ , ventrikuläres Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation ¹		Blutungen ⁸
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe ⁸ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, aufgetriebenes Abdomen ⁴ , Obstipation, Mundtrockenheit, Ruktus, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leberfunktionswerte	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase ⁴	Leberversagen ¹⁰ , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Hautausschlag ³	Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskel- und Bindegewbserkrankungen			Muskelkrämpfe ³ , Skelettmuskelsteifheit 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	Krankheitsgefühl ⁴ , Fieber ³ , Asthenie, Schmerzen im Brustkorb ⁴ , Frösteln ⁴ , Müdigkeit ⁴	
Untersuchungen			Abnormes Verhältnis von Albumin zu Globulin ¹ , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ⁴ , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut ⁴	erhöhter INR Wert ⁸ , Prothrombinzeit verlängert ⁹ , abnorme Urinfarbe

*Da diese Ereignisse auf freiwilliger Basis in einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden, ist eine zuverlässige Schätzung der Auftretenshäufigkeit und die Bestätigung eines kausalen Zusammenhangs mit dem Arzneimittel nicht immer möglich. Die Patientenexposition für Clarithromycin beträgt mehr als 1 Milliarde Patiententage.

¹ Nebenwirkungen nur bei Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet

² Nebenwirkungen nur bei langsam freisetzungsfähigen Tabletten berichtet

³ Nebenwirkungen nur bei Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet

⁴ Nebenwirkungen nur bei sofort freisetzungsfähigen Tabletten berichtet

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

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



Grenzwerte

Folgende klinische MHK-Breakpoints, die sensible von resistenten Organismen trennen, wurden von der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) für Clarithromycin definiert:

Erreger	Empfindlichkeit (≤)	Resistenz (>)
Staphylococcus spp. ¹	1 µg/ml	2 µg/ml
Streptococcus spp. (Groups A, B, C and G) ¹	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Streptococcus pneumoniae ²	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Helicobacter pylori	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml

¹Erythromycin kann verwendet werden, um die Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin zu bestimmen.

Die Prävalenzraten erworbener Resistenzen, können für ausgewählte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb ist die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation von großer Bedeutung, insbesondere wenn schwere Infektionen behandelt werden. Wenn notwendig, ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die örtliche Resistenz so weit fortgeschritten ist, dass der Nutzen des Arzneimittels wenigstens bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

Kategorie 1: empfindliche Erreger		
Gram-positiv	Gram-negativ	Sonstige
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Clostridium clostriforme</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> S	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR)
<i>Peptococcus niger</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
Streptokokken Gruppe F	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>
		<i>Mycobacterium fortuitum</i>
		<i>Mycobacterium intracellulare</i>
		<i>Mycobacterium kansasii</i>
		<i>Mycobacterium leprae</i>
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Kategorie 2: Erreger, bei denen eine erworbene Resistenz problematisch sein könnte ²		
<i>Staphylococcus aureus</i> (resistent oder empfindlich* gegenüber Methicillin) *		
<i>Staphylococcus coagulase negativ</i> *		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> **		
<i>Streptococcus pyogenes</i> *		
Streptokokken Gruppe B, C, G		
<i>Streptococcus spp.</i>		

Kategorie 3: Erreger mit intrinsischer Resistenz
Enterobacteriaceae
Gram-negative, Lactose nicht fermentierende Stäbchen
* Spezies, bei denen die Wirksamkeit in klinischen Prüfungen nachgewiesen wurde (sofern empfindlich)
S Breakpoints für Makrolide und verwandte Antibiotika wurden angepasst, um H. influenzae Wildtyp als intermediär empfindlich zu kategorisieren.
* Spezies, bei denen in einem oder mehreren Ländern/Regionen der EU eine hohe Resistenzrate (d.h. mehr als 50 %) beobachtet wurde.
** ≥ 10 % Resistenz in mindestens einem EU-Mitgliedsstaat

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Clarithromycin wurde bei einer umfangreichen Zahl von Tierspezies und bei erwachsenen Menschen umfassend untersucht. Diese Studien haben ergeben, dass Clarithromycin schnell resorbiert wird. Die absolute Bioverfügbarkeit von Clarithromycin-Filmtabletten liegt bei ca. 50 %. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es nach Mehrfachgabe zu einer Akkumulation oder veränderten Metabolisierung kommt. Nahrung im Verdauungstrakt unmittelbar vor der Verabreichung steigert die Bioverfügbarkeit von Clarithromycin um durchschnittlich 25 %. Die Zunahme ist jedoch nur gering und sollte bei den empfohlenen Dosierungsschemata wenig klinische Signifikanz haben. Somit kann Clarithromycin unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

In vitro

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Bindung von Clarithromycin an menschliche Plasmaproteine bei Konzentrationen von 0,45 bis 4,5 µg/ml ca. 70 % beträgt. Eine Abnahme der Bindung auf 45,0 % auf 41 µg/ml deutet darauf hin, dass die Bindungsstellen möglicherweise gesättigt sind; dies ist jedoch nur bei Konzentrationen aufgetreten, die sehr viel höher als die therapeutischen Spiegel des Arzneimittels waren.

In vivo

Die Ergebnisse aus Tierstudien haben gezeigt, dass Clarithromycin mit Ausnahme des ZNS adäquat in allen Geweben verteilt wird und die Konzentration im Gewebe mehrere Male höher ist als die Plasmawerte. Die höchsten Konzentrationen wurden in der Lunge und Leber gefunden, wo das Konzentrationsverhältnis zwischen Gewebe und Plasma von 10 bis 20 reichte.

Bei therapeutischen Dosen war Clarithromycin zu ca. 70 % an Plasmaproteine gebunden.

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei Verabreichung einer 500-mg-Dosis alle 12 Stunden wurden die maximalen Steady-State-Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und hydroxylierten Metaboliten bei der fünften Dosis erreicht. Nach der fünften und siebten Dosis Clarithromycin betrugen die Spitzenplasmakonzentrationen im Steady-State ca. 2,7 und 2,9 µg/ml; die Konzentrationen des hydroxylierten Metaboliten betrugen 0,88 und 0,83 µg/ml. Die Halbwertszeiten reichten von 4,5 bis 4,8 Stunden für Clarithromycin und 6,9 bis 8,7 Stunden für den Metaboliten. Im Steady-State nimmt der 14-OH-Clarithromycin-Spiegel nicht proportional mit der Clarithromycin-Dosis zu. Ferner zeigt sich bei höheren Dosen eine Tendenz zu höheren Halbwertszeiten sowohl von Clarithromycin als auch von dessen hydroxyliertem Metaboliten. Dieses nichtlineare pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin, verbunden mit einem generellen Rückgang der 14-Hydroxylierung und N-Demethylierung bei höheren Dosierungen deutet darauf hin, dass die nichtlineare Metabolisierung von Clarithromycin bei höheren Dosen stärker ausgeprägt ist.

Clarithromycin wird größtenteils in der Leber metabolisiert. Nach oraler Einzeldosis von 250 mg bzw. 1200 mg Clarithromycin wurden ca. 38 % der niedrigen Dosis und 46 % der höheren Dosis mit dem Harn ausgeschieden, und 40 % bzw. 29 % mit den Faeces.

Patienten

Clarithromycin und der 14-OH-Metabolit werden schnell über die Körpergewebe und Körperflüssigkeiten verteilt. Begrenzte Daten zu einer kleinen Zahl von Patienten deuten darauf hin, dass Clarithromycin nach oraler Anwendung keine signifikanten Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit erreicht (die Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Patienten mit einer normalen Blut-Hirn-Schranke erreichen nur 1 bis 2 % der Serumwerte). Im Gewebe sind die Konzentrationen generell höher als im Serum.

Nachfolgend einige Beispiele für die Konzentrationen in Geweben und im Serum.

Konzentration (nach 250 mg zweimal täglich)		
Gewebetyp	Gewebe (µg/g)	Serum (µg/ml)
Tonsillen	1,6	0,8
Lunge	8,8	1,7

Pharmakokinetikstudien mit älteren Patienten haben gezeigt, dass die unter Clarithromycin beobachteten Wirkungen von der Nierenfunktion und nicht vom Alter abhängig sind.

Infektionen mit Mycobacterium avium

Die Plasmakonzentrationen, die bei Vorliegen eines Gleichgewichtszustands von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin beobachtet wurden, nachdem 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden an erwachsene Patienten mit einer HIV-Infektion verabreicht wurde, waren ähnlich wie die Plasmakonzentrationen bei nicht infizierten Patienten. Bei höheren Dosen, die für eine Behandlung von Infektionen mit Mycobacterium avium möglicherweise erforderlich sind, waren die Clarithromycin-Konzentrationen jedoch sehr viel höher als bei den normalen Dosen. Bei erwachsenen HIV-infizierten Patienten, die 1000 bzw. 2000 mg Clarithromycin auf zwei Dosen pro Tag verteilt einnahmen, reichten die maximalen Gleichgewichtskonzentrationen im Plasma von 2 bis 4 µg/ml bzw. 5 bis 10 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeiten waren bei diesen Dosen höher als die Halbwertszeiten der bei HIV-freien Personen verabreichten üblichen Dosen. Die bei diesen Dosen beobachteten höheren Plasmakonzentrationen und die längeren Eliminationshalbwertszeiten decken sich mit der bekannten, nichtlinearen Pharmakokinetik von Clarithromycin.

Gestörte Leberfunktion

In einer Studie, bei der eine Gruppe gesunder Probanden mit einer Patientengruppe mit gestörter Leberfunktion verglichen wurde, erhielten Patienten 250 mg Clarithromycin zweimal täglich über zwei Tage und eine Einzeldosis von 250 mg am dritten Tag. Die Plasmaspiegel in der Gleichgewichtsphase und die systemische Clearance zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Im Gegenteil, die Konzentrationen des 14-OH-Metaboliten in der Gleichgewichtsphase waren in der Gruppe mit Leberfunktionsstörungen signifikant niedriger. Die verminderte metabolische Clearance des Ausgangsmoleküls durch 14-

OH-Hydroxylierung wurde teilweise für eine gesteigerte renale Clearance des Ausgangsmoleküls kompensiert, was dazu führte, dass die Spiegel des Ausgangsmoleküls in der Gleichgewichtsphase bei den Patienten mit gestörter Leberfunktion und den gesunden Probanden vergleichbar waren. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit mittelgradigen oder schweren Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassungen erforderlich sind, sofern die Nierenfunktion normal ist.

5.3 Präklinische Sicherheitsdaten

In Tierstudien mit wiederholter Gabe von Clarithromycin wurde nachgewiesen, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis, Behandlungsdauer und der Tierspezies abhängig ist. Bei allen Spezies wurden die ersten Anzeichen einer Toxizität in der Leber beobachtet; bei Hunden und Affen traten dort innerhalb von 14 Tagen Schädigungen auf. Die Plasmaspiegel, die mit dieser Toxizität korrelierten, sind nicht genau bekannt, liegen aber eindeutig höher als die beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen.

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Genotoxizität zeigten keine genotoxische Wirkung von Clarithromycin.

Bei Ratten wurden keine negativen Auswirkungen auf Fertilität und Nachkommen gezeigt. Teratogenitätsstudien an Ratten (Wistar (p.o) und Sprague-Dawley (p.o. und i.v)), Neuseelandkaninchen und Cynomolgus-Affen zeigten keine teratogene Wirkung von Clarithromycin. Eine weitere, ähnliche Studie an Sprague-Dawley-Ratten zeigte jedoch eine niedrige Inzidenz (6 %) kardiovaskulärer Veränderungen, was durch die spontane Expression genetischer Veränderungen verursacht zu sein schien. In zwei Mausstudien wurden bei Dosen, die für die Muttertiere eindeutig toxisch waren, eine variable Inzidenz (3–30 %) von Gaumenspalten und Aborten beobachtet.

Es wurden keine weiteren toxikologischen Ergebnisse berichtet, die für die beim Menschen empfohlene Dosierung relevant sind.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkerne: Mikrokristalline Cellulose; Croscarmellose-Natrium; Povidon (PVPK-30); Hyprolöse (5,0-16,0% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen); Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug: Hypromellose; Propylenglycol; Titandioxid; Hyprolöse; Sorbitanoleat; Chinolingelb-Aluminiumsalz; Sorbinsäure (Ph. Eur.); Vanillin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

HDPE-Behälter: Nach Anbruch des Behältnisses innerhalb von 180 Tagen verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clarithromycin-Micro Labs Filmtabletten sind verpackt in:

- PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen und
- HDPE-Behälter mit Polypropylenverschluss

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 und 20 Filmtabletten

HDPE-Behälter: 100 und 500 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMERN

Clarithromycin-Micro Labs
250 mg Filmtabletten - 89281.00.00
500 mg Filmtabletten - 89282.00.00



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

11. Juli 2014/23. November 2020

10 STAND DER INFORMATION

März 2024

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig