

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL**Klacid® 500 mg**

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 739,5 mg Clarithromycinlactobionat entsprechend 500 mg Clarithromycin (siehe Abschnitt „4.2 Art der Anwendung“ für weitere Angaben zur Zubereitung einer Stammlösung und der gebrauchsfertigen Infusionslösung).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Klacid 500 mg ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) bei mittelschweren bis schweren Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden oder wenn eine orale Therapie nicht anwendbar ist; bei Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit bzw. wenn Penicillin aus anderen Gründen nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

- mittelschwere bis schwere ambulant erworbene bakterielle Bronchopneumonie und Pneumonie, einschließlich der durch die atypischen Keime *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.* und *Legionella spp.* verursachten Pneumonien (siehe 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitstests)
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- bakteriell bedingte oder superinfizierte akute Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- Pharyngitis
- Tonsillitis
- akute bakterielle Sinusitis
- mittelschwere bis schwere Infektionen der Haut und Weichteile, wie Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose, Wundinfektionen (siehe 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitstests)

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Klacid 500 mg zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Eine Einzeldosis enthält 739,5 mg Clarithromycinlactobionat entsprechend 500 mg Clarithromycin.

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre beträgt die Tagesdosis im Allgemeinen 1 g Clarithromycin, aufgeteilt in 2 Einzeldosen von jeweils 500 mg Clarithromycin. Die

Einzeldosen sollen im Abstand von 12 Stunden verabreicht werden.

Patienten unter Behandlung mit Ritonavir:

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion nicht notwendig, jedoch sollte die tägliche Dosis 1 g Clarithromycin nicht überschreiten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance die normale Tagesdosis zu reduzieren (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) erhalten am 1. Tag die normale Tagesdosis (2 × 500 mg Clarithromycin im Abstand von 12 Stunden). Ab dem 2. Tag ist die Tagesdosis um die Hälfte zu reduzieren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance die normale Tagesdosis wie folgt zu reduzieren:

- bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) Reduktion um die Hälfte;
- bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Reduktion um 75 %.

Art der Anwendung

Aus Klacid Pulver wird zunächst eine 5%ige wässrige Stammlösung hergestellt. Aus dieser Stammlösung wird durch Verdünnen mit einer der unten angegebenen Lösungen die gebrauchsfertige Infusionslösung hergestellt.

Diese darf nur intravenös als Infusion verabreicht werden. Die intraarterielle, intramuskuläre oder subkutane Injektion oder Infusion ist streng kontraindiziert.

Die Einzeldosen sollen über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten infundiert werden.

Zubereitung der 5%igen Stammlösung (500 mg Clarithromycin/10 ml):

Das Lösungsmittel (10 ml Wasser für Injektionszwecke) wird in die Durchstechflasche injiziert, die Kanüle dabei nicht bis in das Pulver einstechen. Anschließend die Durchstechflasche kräftig schütteln. Normalerweise entsteht eine klare und farblose Lösung. Lösungen, die anorganische Salze und/oder Konservierungsstoffe enthalten, dürfen zur Herstellung der Stammlösung nicht verwendet werden.

Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Zur Zubereitung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung wird die 5%ige Stammlösung mit 250 ml einer der folgenden Lösungen zur intravenösen Anwendung gemischt:

- 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung;
- 5%ige Glucose-Lösung;
- Lösung mit 0,3% Natriumchlorid und 5 % Glucose;
- Ringer-Lactat-Lösung;
- Ringer-Lactat-Lösung mit 5 % Glucose.

Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Clarithromycin intravenös sollte nicht länger als 2 Tage, bei schweren Infektionen nicht länger als 5 Tage durchgeführt werden. Anschließend sollte auf Clarithromycin oral umgestellt werden. Nach Abklingen der Krankheitserscheinungen soll die Behandlung mit Clarithromycin oral noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.

Bei Streptokokken-Infektionen beträgt die gesamte Behandlungsdauer mindestens 10 Tage.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dauer der Anwendung 14 Tage nicht überschreiten.

Kinder unter 12 Jahren: Eine Anwendung von Clarithromycin intravenös wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. Eine orale Suspension von Clarithromycin für die Anwendung bei Kindern sollte angewendet werden.

Jugendliche älter als 12 Jahre: wie für Erwachsene.

Die übliche Behandlungsdauer einer Sequenztherapie, die mit Clarithromycin intravenös beginnt (s. o.) und danach mit Clarithromycin oral fortgesetzt wird, beträgt 6 bis 14 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Makrolid-Antibiotika oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Einnahme mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsades de pointes“ (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) ausgelöst werden können.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin-Derivaten (Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit oralem Midazolam ist kontraindiziert.
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung (kongenital oder nachgewiesener erworbener Verlängerung der QT-Zeit) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich „Torsades de pointes“) in der Anamnese angewendet werden (siehe „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit unbehandelter Hypokaliämie angewendet werden (Gefahr der QT-Intervallverlängerung).

- Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.
- Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) angewendet werden, die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin einnehmen, eingesetzt werden.

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 „4.6 Schwangerschaft und Stillzeit“).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Deshalb ist bei der Anwendung des Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Verdacht auf Störungen der Leberfunktion sind die Konzentrationen der Transaminasen (AST, ALT), der γ -GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins im Serum sorgfältig zu kontrollieren (siehe „4.3 Gegenanzeigen“). Es wurde im Zusammenhang mit Clarithromycin von Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhter Leberenzymwerte, und hepatozellulären Schädigungen und/oder cholestatischer Hepatitis mit oder ohne Ikterus berichtet. Diese Leberfunktionsstörung kann schwer sein, ist jedoch in der Regel reversibel. In einigen Fällen wurde von einer Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, die in der Regel mit schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder anderen hepatotoxischen Medikationen in Zusammenhang stand. Brechen Sie die Anwendung von Clarithromycin sofort ab, wenn Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder ein empfindliches Abdomen auftreten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten. Bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte dieses Arzneimittel nur unter genauer ärztlicher Beobachtung angewendet werden (siehe „4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Bei Einnahme anderer Makrolid-Antibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin

Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide (wie z.B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe mehrerer Präparate aus

dieser Substanzgruppe erscheint deshalb nicht empfehlenswert.

Colchicin

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Nebenwirkungen“). Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen wie Triazolam und intravenösem oder oromukosalem Midazolam ist Vorsicht geboten (siehe „4.5.2 Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel“).

Verlängerung der QT-Zeit

Verlängerung der kardialen Repolarisation und der QT-Zeit, womit das Risiko Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes zu entwickeln verbunden ist, wurden bei der Behandlung mit Makroliden einschließlich Clarithromycin beobachtet (siehe „4.8 Nebenwirkungen“). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsades de pointes) führen können, sollte Clarithromycin mit Vorsicht bei folgenden Patienten verwendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevante Bradykardie
- Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypomagnesiämie. Clarithromycin darf Patienten mit Hypokaliämie nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“).
- Patienten die gleichzeitig andere Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern können, einnehmen (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- Gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“).
- Clarithromycin darf bei Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener erworbener Verlängerung der QT-Zeit oder mit anamnestisch bekannten ventrikulären Arrhythmien nicht angewendet werden (siehe Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“).

Pneumonie

Bei stationär erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika verabreicht werden.

Infektionen der Haut und Weichteile von leichtem bis mäßigem Schweregrad

Diese Infektionen werden in den meisten Fällen durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* ausgelöst, die gegen Makrolide resistent sein können. Daher sollten Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. Wenn Betalaktam-Antibio-

tika nicht angewendet werden können (z.B. aufgrund von Allergien), können andere Antibiotika wie beispielsweise Clindamycin Medikamente erster Wahl sein. Derzeit werden Makrolide nur bei manchen Infektionen der Haut und Weichteile in Betracht gezogen, wie jenen, die durch *Corynebacterium minutissimum* ausgelöst werden, bei Akne vulgaris und Erysipel und in Fällen, in denen kein Penicillin angewendet werden kann.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, DRESS und Purpura Henoch-Schoenlein ist die Therapie mit Clarithromycin sofort abzubrechen. Geeignete Notfallmaßnahmen sind dringend einzuleiten.

Anhaltende und schwere Durchfälle und Koliken

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde über eine Entzündung des Dickdarms (pseudomembranöse Kolitis) berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Über *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis 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 Patienten mit Durchfall, der während oder nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten. Deshalb ist eine sorgfältige Anamnese nötig. In Abhängigkeit von der Indikation muss die Beendigung der Therapie mit Klacid 500 mg erwogen und, falls erforderlich, sofort eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht angewendet werden.

Langzeitverabreichung kann, so wie bei anderen Antibiotika, zur Kolonisation von nicht empfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Im Falle einer Superinfektion sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die zur Induktion des Cytochrom-CYP3A4-Enzyms führen, ist Vorsicht geboten (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffen) und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Orale Antikoagulantien

Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des INR-Werts und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird. In der Zeit, wo Patienten gleichzeitig Clarithromycin und

orale Antikoagulantien erhalten, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und Statine gleichzeitig verordnet werden. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen. Die Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

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

Sinusitis

Clarithromycin intravenös ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der Sinusitis.

Pharyngitis/Tonsillitis

Clarithromycin intravenös ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der durch Streptococcus pyogenes verursachten Pharyngitis oder Tonsillitis. Bei dieser Indikation sowie als Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin Behandlung der ersten Wahl.

Akute Otitis media

Clarithromycin intravenös ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der akuten Otitis media.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin den Plasmaspiegel von Cisaprid (Mittel, das die Darmbewegung anregt), Pimozid (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychiatrischer Erkrankungen), Astemizol und Terfenadin (Mittel zur Behandlung von Allergien) erhöht. Die erhöhten Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe können das Risiko lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere „Torsades de pointes“) erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“).

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 „4.3 Gegenanzeigen“). In einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des Serumsiegels des Metaboliten von 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-Derivate

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Dihydroergotamin oder nichthydrierten Mutterkornalkaloiden mit akuter Vergiftung, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten (gefäßverengende Wirkung mit Durchblutungsstörungen, besonders an Fingern und Zehen) und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Ergotamin-Derivaten ist kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“).

Orales Midazolam

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 7-fache nach oraler Gabe von Midazolam an. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

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

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

4.5.1 Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

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.

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

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-Konzentrationen (C_{min}) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC um 33 % bzw. 18 %. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Ritonavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Ritonavir nehmen die systemische Verfügbarkeit (AUC), die maximale Konzentration (C_{max}) und die minimale Konzentration (C_{min}) von Clarithromycin zu. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Diesen Patienten stehen andere Clarithromycin-Darreichungsformen mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Protease-Inhibitoren sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden (siehe „4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt „4.5.3 Andere mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bedeutung“).

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Efavirenz, können die Verstoffwechselung von Clarithromycin beschleunigen und damit

die Plasmaspiegel und Bioverfügbarkeit von Clarithromycin um etwa 30–40 % senken und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts – 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin (14-OH-Clarithromycin) – um etwa den gleichen Betrag erhöhen. Da das Verhältnis der mikrobiologischen Aktivität von Clarithromycin und 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, ist bei einer gleichzeitigen Gabe von Enzyminduktoren und Clarithromycin im Einzelfall zu prüfen, ob der beabsichtigte Therapieerfolg durch diese Tatsache beeinträchtigt werden könnte.

Etravirin

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

4.5.2 Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittel-Stoffwechsel hemmt, daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimitteln, die bekannterweise CYP3A-Substrate sind, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann.

Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite aufweist (z. B. Carbamazepin) 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, sollen möglichst engmaschig überwacht werden.

Von den folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie durch das gleiche CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Ergotaminalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikongulantien (z. B. Warfarin, siehe „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel die Wechselwirkungen über ähnliche Mechanismen über andere Isoenzyme des Cytochrom-P450-

Systems zeigen, sind Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

Es wurde über „Torsades de pointes“ nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QTc-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.

Es liegen Post-Marketing-Berichte über Hypoglykämien bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid vor. Daher sollten die Blutzuckerspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid beobachtet werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Einnahme mit bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid kann eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auftreten und eine Hypoglykämie auslösen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde alle 8 Stunden 500 mg Clarithromycin in Kombination mit 40 mg Omeprazol gegeben. Die Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin erhöht (maximale Omeprazol-Konzentration (C_{max}), systemische Verfügbarkeit (AUC_{0-24}) und Eliminationshalbwertszeit erhöhten sich jeweils um 30 %, 89 % bzw. 34 %). Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert war 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin.

Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Es wurde berichtet, dass Erythromycin die systemische Verfügbarkeit (Area Under the Curve, AUC) von Sildenafil erhöht.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen.

In einer Studie, in der Vardenafil gleichzeitig mit Erythromycin (500 mg i.i.d.) verabreicht wurde, wurde eine Vervierfachung der Vardenafil-AUC und eine Verdreifachung der maximalen Vardenafil-Konzentration (C_{max}) beobachtet.

Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

Theophyllin, Carbamazepin

Während der Therapie mit Clarithromycin kann die Metabolisierung von Theophyllin oder Carbamazepin gehemmt sein. Infolgedessen ist eine Erhöhung der Serumkonzentration des Theophyllins oder Carbam-

azepins möglich, 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 kaukasischen Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung allerdings hauptsächlich über CYP3A. In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Andere CYP3A-Inhibitoren, wie z. B. Clarithromycin, können ebenfalls zu erhöhten Tolterodin-Plasmakonzentrationen führen. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann bei langsamen Metabolisierern mit CYP2D6-Mangel notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache nach intravenöser Gabe. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann.

Die Verabreichung von Midazolam über die Mundschleimhaut könnte die präsystemische Elimination des Arzneimittels umgehen und wird wahrscheinlich eher zu ähnlichen Interaktionen führen, wie sie nach intravenöser Gabe beobachtet werden als zu den Interaktionen nach oralen Gabe.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das ZNS (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Triazolam.

Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

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. Eine gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“ und „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden

Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxin-Serumspiegel. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten.

Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und Zidovudin wurden bei HIV-infizierten Erwachsenen, infolge verminderter intestinaler Aufnahme, verminderte Serumspiegel von Zidovudin nachgewiesen. Daher sollte bei diesen Patienten eine um vier Stunden versetzte Einnahme eingehalten werden. Diese Wechselwirkung wurde nicht bei HIV-infizierten Kindern beobachtet, die Clarithromycin Saft mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnahmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als Infusionslösung verabreicht wird.

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

Weitere Arzneimittel, von denen Spontanberichte oder Publikationen bezüglich einer Wechselwirkung mit Clarithromycin vorliegen:

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Es wurde über Wechselwirkungen von Erythromycin und/oder Clarithromycin mit Bromocriptin, Ciclosporin, Tacrolimus, Rifabutin, Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol, die über CYP3A verstoffwechselt werden, berichtet.

Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin oder Clarithromycin mit einem Arzneimittel, das hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt wird, kann mit der Erhöhung der Arzneimittelkonzentrationen in Zusammenhang stehen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation verstärken oder verlängern. Eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen der hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig Erythromycin oder Clarithromycin erhalten, eng überwacht werden.

Nicht-CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Phenytoin und Valproat

Zusätzlich liegen Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte zu Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln vor, deren Metabolisierung durch CYP3A nicht bekannt war (z.B. Phenytoin, Valproat und Hexobarbital). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei

gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

4.5.3 Andere mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bedeutung

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 × täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 × täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Exposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 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 geeigneter Darreichungsformen.

Es soll die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden (siehe „4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Für Indikationen, die nicht auf Infektionen durch den *Mycobacterium-avium*-Complex beruhen, sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die gleichzeitig Atazanavir und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Calciumkanalblocker

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

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte.

Hinsichtlich der Wirkung von Itraconazol auf Clarithromycin wurde in einem publizierten Fallbericht über 3 Patienten berichtet, die bei gleichzeitiger Einnahme von Itraconazol höhere Clarithromycin-Konzentrationen als erwartet aufwiesen. In einer kleinen pharmakokinetischen Studie mit HIV-Patienten konnte gezeigt werden, dass

Clarithromycin die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöht.

Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin erhalten, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen 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 bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg b.i.d.) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapsel, 1200 mg t.i.d.) an 12 gesunde Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady State (AUC) und einer maximalen Konzentration (C_{max}) von Saquinavir, die 177 % bzw. 187 % höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir. Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig angewendet werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Gelatine-Hartkapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboosterem Saquinavir 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 (siehe „4.5.1 Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin“).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus der Anwendung von Clarithromycin während des 1. Trimenons einer begrenzten Anzahl an Schwangerschaften, ergaben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte oder andere schädliche Wirkungen auf das Neugeborene. Zurzeit sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Ergebnisse aus Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Eine Anwendung von Clarithromycin während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit gehen in die Muttermilch über. Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprossspitzbesiedlung 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Risiko von Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung, die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor der Patient ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Clarithromycin eingenommen haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Brechreiz, Übelkeit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise mild in der Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patienten mit oder ohne vorausgegangenen Infektionen mit Mycobakterien beobachtet.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle wurden alle Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen sämtlicher Clarithromycin-Darreichungsformen und -Stärken berücksichtigt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsangabe sind die Nebenwirkungen, wenn möglich, in absteigender Reihenfolge ihrer Bedeutung angegeben.

Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse:

Siehe Tabelle auf Seite 7.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an 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 „4.3 Gegenanzeigen“, „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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 „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

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

d) Kinder und Jugendliche

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 Infektion 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-Immunodefizienz 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 äußere 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, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem:

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Clarithromycin führt in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden.

Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und geringgradige Hypoxämie.

Im Fall einer Überdosierung von Klacid 500 mg soll die Infusion sofort abgebrochen werden.

Clarithromycin ist nicht ausreichend hämo- oder peritoneal-dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Clarithromycin zur systemischen Anwendung: Makrolide mit einem 14-gliedrigen Laktongring.

ATC-Code
J01FA09

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Clarithromycin hat eine relevante bakterizide Wirkung. Dies ist insbesondere für atemwegspathogene Erreger sehr gut dokumentiert. 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

In neueren *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die bakterizide Aktivität von Clarithromycin vorwiegend konzentrationsabhängig ist. Clarithromycin wird aktiv und in hohen Konzentrationen in Phagozyten angereichert. Der postantibiotische Effekt ist *in-vivo* 2- bis 3-mal stärker als bei Erythromycin.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
– Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der

Systemorganklassen	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 , Candidosen, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoide Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verringerter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität ³	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Somnolenz ⁵ , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste (nach Absetzen des Arzneimittels meist reversibel)
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT-Intervallverlängerung auf dem EKG, Extrasystole ¹ , Palpitation	„Torsades de pointes“, ventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Fibrillation
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation ¹		Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch ⁴ , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormaler Leberfunktionstest	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase ⁴	Leberfunktionsstörungen, hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS), Akne
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen			Muskelspasmen ³ , Steifigkeit des Bewegungsapparats ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,6} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Kreatininspiegel im Blut ¹ , erhöhter Ureaspiegel im Blut ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis am Injektionsort ¹	Schmerzen am Injektionsort ¹ , Entzündung am Injektionsort ¹	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Erschöpfung ⁴	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ⁴ , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut ⁴	Erhöhtes International Normalized Ratio, verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe

Da diese Reaktionen von einer Population unbekannter Größe freiwillig berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang zur Medikamentenexposition herzustellen. Die Patientenexposition für Clarithromycin wird auf mehr als 1 Mrd. Patientenbehandlungstage geschätzt.

** Bei einigen Berichten zur Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die mit Rhabdomyolyse im Zusammenhang stehen (wie Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol), angewendet.

¹ UAW nur beim Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet.

² UAW nur bei den Retardtabletten berichtet.

³ UAW nur beim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet.

⁴ UAW nur bei den Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung berichtet.

^{5,6} siehe Abschnitt c)

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

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 aufgrund 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. Es wurde allerdings nicht definitiv nachgewiesen, dass *In-vitro*-Resistenzen zu einer klinischen Unwirksamkeit bei leichten bis mittelschweren, ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen führen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Streptococcus pyogenes

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Haemophilus influenzae[§]

Legionella pneumophila[°]

Moraxella catarrhalis

Andere Mikroorganismen

Chlamydia pneumoniae[°]

Mycobacterium avium[°]

Mycobacterium chelonae[°]

Mycobacterium intracellulare[°]

Mycobacterium kansasii[°]

Mycoplasma pneumoniae[°]

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Helicobacter pylori*¹

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)⁺

Streptococcus pneumoniae[°]

Andere Mikroorganismen

Mycobacterium fortuitum

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

- [°] Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, in Standardwerken und in 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

Die einmalige intravenöse Applikation von Clarithromycinlactobionat über einen Zeitraum von 30 Minuten erbrachte nach Messung von Clarithromycin im Plasma folgende Werte:

Dosis Clarithromycin (mg)	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (h·µg/ml)
75	1,23	0,5	2,1	2,29
125	1,87	0,5	2,3	3,61
250	4,75	0,5	2,6	11,44

Im Steady State wurden in einer Studie mit 39 gesunden Probanden bei 2-mal täglicher intravenöser Applikation von Clarithromycinlactobionat nach Messung von Clarithromycin im Plasma folgende Werte gefunden:

Dosis Clarithromycin (mg)	Infusionsdauer (min)	C _{max} (µg/ml)	t _{1/2} (h)
125	30	2,1	2,8
250	30	3,2	3,4
500	60	5,5	6,3

Verteilung

Bei einer Clarithromycin-Konzentration im Plasma von 0,45 bis 4,5 µg pro ml beträgt die Bindung an Plasmaproteine 72 %. Das Ausmaß der Bindung nimmt mit Zunahme der Konzentration im Plasma ab.

Experimentelle Untersuchungen und solche am Menschen belegen die ausgezeichnete Gewebegängigkeit des Wirkstoffs. Außer im Zentralnervensystem (bzw. im Liquor) werden in allen anderen untersuchten Geweben Konzentrationen erreicht, die um ein Mehrfaches über den Konzentrationen im Plasma und bis zum 10-fachen über den entsprechenden Konzentrationen von Erythromycin im Gewebe liegen.

Konzentrationen von Clarithromycin im Gewebe (mg/kg) im Steady State nach oraler Applikation von 2-mal 250 mg bzw. *2-mal 500 mg Clarithromycin:

	1 Std.	4 Std.	12 Std.
Lunge*	Keine Angaben	17,5	3,8
Nasenschleimhaut	4,2	8,3	2,8
Tonsillen	1,8	6,7	2,6

Metabolismus/Elimination

Clarithromycin wird extensiv metabolisiert, und zwar vor allem über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Moleküls. Die Hydroxylierung an Position C-14 verläuft stereospezifisch. Der Hauptmetabolit im Plasma ist das 14-Hydroxy-(R)-Epimer von Clarithromycin mit Spitzenkonzentrationen von 0,6 µg/ml nach oraler Gabe von 2-mal 250 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt 5 bis 6 Stunden. Geringe Mengen von Descladinosyl-Clarithromycin wurden im Plasma nur nach der hohen, oral verabreichten Dosis von 1200 mg Clarithromycin beobachtet.

Bei gesunden Erwachsenen betrug die Plasmahalbwertszeit von Clarithromycin nach oraler Gabe von täglich 1000 mg, aufgeteilt in 2 Einzeldosen, 4,5 bis 4,8 Stunden und für 14-Hydroxy-Clarithromycin entsprechend 6,9 bis 8,7 Stunden.

Das nicht-lineare, pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin, verbunden mit der relativen Abnahme der 14-Hydroxylierung und N-Demethylierung bei höheren Dosierungen, weist darauf hin, dass der Metabolismus von Clarithromycin bei hohen Dosierungen eine Sättigung erreicht.

Messungen mit radioaktiv markierten Substanzen zeigen, dass die Elimination des Wirkstoffes überwiegend (70–80 %) mit den Faeces erfolgt. 20–30 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 bis 81 Jahre) wurden nach oraler Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin im Vergleich zu jüngeren Patienten (21 bis 29 Jahre) höhere Clarithromycin-Konzentrationen im Plasma beobachtet. Nach Gabe der 5. Dosis wurde in der Gruppe der jüngeren Patienten eine C_{max} von 2,4 µg/ml und bei den älteren Patienten eine C_{max} von 3,28 µg/ml ermittelt. Die Eliminationshalbwertszeit lag bei 4,9 bzw. 7,7 Stunden. Ähnliches gilt auch für den 14-Hydroxy-Metaboliten. Diese Unterschiede könnten mit der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion bei älteren Patienten in Zusammenhang stehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei oraler Verabreichung von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10 bis 122 ml/min) ergaben sich für die Parameter C_{max} , C_{min} , $t_{1/2}$ und AUC höhere Werte. Nach Anwendung über eine Dauer von 5 Tagen wurde bei Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance 10 bis 29 ml/min) ein C_{max} -Wert von 8,3 µg/ml gemessen. Ähnliche Veränderungen wurden für die Kinetik des 14-Hydroxy-Metaboliten festgestellt. Die meisten pharmakokinetischen Parameter weisen eine deutliche Korrelation mit der Kreatinin-Clearance auf.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit alkoholbedingter, leichter Leberschädigung wurden keine Veränderungen der pharmakokinetischen Daten von Clarithromycin und dem 14-Hydroxy-Metaboliten beobachtet. Untersuchungen bei stark eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor.

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 Potential 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

Eine Ampulle mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Zur Auflösung von Klacid Pulver (Herstellung der 5%igen Stammlösung) darf nur steriles Wasser für Injektionszwecke verwendet werden. Lösungen, die anorganische Salze und/oder Konservierungsstoffe enthalten, dürfen zur Herstellung der Stammlösung nicht verwendet werden.

Zur Verdünnung der 5%igen wässrigen Stammlösung (Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösungen) dürfen nur die unter Abschnitt 4.2 „Art der Anwendung“ angegebenen Lösungen verwendet werden.

Diesen gebrauchsfertigen Lösungen dürfen keine Arzneimittel oder sonstigen Stoffe zugemischt werden, außer wenn deren Kompatibilität aufgrund von Untersuchungen bekannt ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis:

3 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit der 5%igen Stammlösung und der gebrauchsfertigen Zubereitungen:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die 5%ige Stammlösung für bis zu 48 Stunden bei 5 °C sowie für bis zu 24 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen. Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die gebrauchsfertigen Infusionslösungen für bis zu 48 Stunden bei 5 °C sowie für bis zu 6 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten sowohl die 5%ige Stammlösung als auch die gebrauchsfertigen Infusionslösungen unmittelbar nach ihrer Herstellung verwendet werden. Wenn diese Zubereitungen nicht sofort eingesetzt werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung dieser Zubereitungen nicht unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen erfolgt, sind die 5%ige Stammlösung nicht länger als 24 Stunden und die gebrauchsfertigen Infusionslösungen nicht länger als 6 Stunden bei jeweils 2 bis 8 °C und vor Licht geschützt aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die 5%ige Stammlösung und die gebrauchsfertigen Infusionslösungen bei 2 bis 8 °C (Kühlschrank) aufbewahren (siehe auch unter Abschnitt 4.2 „Art der Anwendung“).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Wie Klacid 500 mg, Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, aussieht und Inhalt der Packung:

Klacid 500 mg besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver und einer Ampulle mit Lösungsmittel.

Die Durchstechflasche enthält 739,5 mg Clarithromycinlactobionat entsprechend 500 mg Clarithromycin als weißliches, festes, gefriergetrocknetes Pulver. Die Ampulle mit Lösungsmittel enthält 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Ampulle mit Wasser für Injektionszwecke.

Klinikpackung mit 10 (10 × 1) Durchstechflaschen mit Pulver und 10 (10 × 1) Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Telefon: 0511/6750-2400
Telefax: 0511/6750-3120
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 93335.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.12.2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung bei parenteraler Anwendung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt