

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Klacid® Uno, 500 mg Retardtablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Liste der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette (gelb und oval)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Klacid Uno ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- bei leichten bis mittelschweren Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind;
- durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien verursachten Infektionen, bei Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit bzw. wenn Penicillin aus anderen Gründen nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):
 - leichte bis mittelschwere ambulant erworbene bakterielle Lungenentzündung (Pneumonie), einschließlich der durch die atypischen Keime *Chlamydia*, *Mycoplasma* oder *Legionella* verursachten Pneumonie (siehe 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitstests)
 - akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
 - Rachenentzündung (Pharyngitis)
 - Mandelentzündung (Tonsillitis)
 - akute bakterielle Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis, adäquat diagnostiziert)

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

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren indiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Leichte bis mittelschwere Infektionen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen am ersten Therapietag einmal täglich 2 Retardtabletten Klacid Uno (entsprechend einmal täglich 1000 mg Clarithromycin) ein und an den darauffolgenden vier Therapietagen täglich 1 Retardtablette (entsprechend täglich 500 mg Clarithromycin).

Schwere Infektionen und Sinusitis

Bei Nasennebenhöhlenentzündungen (Sinusitis) und schwereren Verlaufsformen von Atemwegsinfektionen nehmen Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren an den ersten drei Tagen einmal täglich 2 Retardtabletten Klacid Uno (entsprechend einmal täglich 1000 mg Clarithromycin) ein und an

den darauffolgenden vier Behandlungstagen täglich 1 Retardtablette (entsprechend täglich 500 mg Clarithromycin).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min).

Die maximale tägliche Dosis für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist 500 mg Clarithromycin, entsprechend einer Retardtablette Klacid Uno. Bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte dieses Arzneimittel nur unter genauer ärztlicher Beobachtung verabreicht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Clarithromycin wird überwiegend über die Leber ausgeschieden. Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen sollten Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht mit Klacid Uno Retardtabletten behandelt werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, und mit

Normaler Nierenfunktion

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion nicht erforderlich, jedoch sollte die tägliche Dosis 1000 mg Clarithromycin (entsprechend 2 Retardtabletten Klacid Uno) nicht überschreiten.

Eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min)

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min und gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50 %* reduziert werden, so dass eine maximal tägliche Dosis von 500 mg Clarithromycin (entsprechend 1 Retardtablette Klacid Uno) nicht überschritten wird.

Stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)

Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir ist mit Klacid Uno keine geeignete Dosisreduzierung möglich.*

* Klacid Uno Retardtabletten sind nicht teilbar. Ergibt eine Dosisreduzierung eine Dosis von weniger als 500 mg Clarithromycin, stehen diesen Patienten andere Darreichungsformen mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Ältere Patienten

Wenn keine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vorliegt, sind die Angaben zur Dosierung für Erwachsene zu beachten.

Kinder

Klacid Uno wurde in der Patientengruppe Kinder unter 12 Jahren nicht untersucht.

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

Kinder älter als 12 Jahre: wie für Erwachsene.

Art der Anwendung

Die Klacid Uno Retardtablette muss jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme sollte während einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit, z.B. einem Glas Wasser, erfolgen.

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 Einnahme 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 Einnahme 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 Einnahme von Clarithromycin mit oralem Midazolam ist kontraindiziert.
- Clarithromycin darf nicht von Patienten mit QT-Intervallverlängerung (kongenital oder nachgewiesener erworbener Verlängerung der QT-Zeit) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich „Torsades de pointes“) in der Anamnese eingenommen werden (siehe „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- Clarithromycin darf nicht von Patienten mit unbehandelter Hypokaliämie eingenommen werden (Gefahr der QT-Intervallverlängerung).
- Clarithromycin darf nicht von Patienten eingenommen werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.
- Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) eingenommen 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 Leberfunktionsstörungen sind die Serumkonzentrationen der Transaminasen (AST, ALT), der γ -GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins 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 Clarithromycin nur unter genauer ärztlicher Beobachtung verabreicht werden (siehe „4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Colchicin

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit 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 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

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 einnehmen (siehe „4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).
- Clarithromycin darf von Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener erworbener Verlängerung der QT-Zeit oder mit anamnestisch bekannten ventrikulären Arrhythmien nicht eingenommen werden (siehe „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-Antibiotika 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.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe mehrerer Präparate aus dieser Substanzgruppe ist deshalb nicht empfehlenswert.

Anhaltende und schwere Durchfälle und Koliken

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde über 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.

Eine Beendigung der Behandlung mit Klacid Uno in Abhängigkeit von der Indikation muss erwogen werden und ggf. sofort eine angemessene Therapie (z. B. Einnahme von geeigneten Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit für diese Indikation klinisch erwiesen ist) eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen 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.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen

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.

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 Einnahme von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonharnstoffen) 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 einnehmen, 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 einnehmen. 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“).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder

Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Klacid Uno nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin die Plasmaspiegel von Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin erhöht. Die erhöhten Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe können das Risiko ventrikulärer Rhythmusstörungen, insbesondere „Torsades de pointes“, erhöhen. Die gleichzeitige Einnahme 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 Serumspiegels 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 und anderen Geweben, einschließlich des Zentralnervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Einnahme 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 Be-

handlung 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.

Klacid® Uno, 500 mg Retardtablette

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 Antikoagulantien (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 Einnahme 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 wurden 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 t.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 Carbamazepins 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 zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann in der Gegenwart von CYP3A-Inhibitoren, wie Clarithromycin, 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 Einnahme 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

Arzneimittel-Konzentrationen 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 Abschnitt 4.2).

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 Interaktio-

nen 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 einnehmen, 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 eingenommen werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Gelatine-Hartkapseln.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem 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 epidemiolo-

gischen 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 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 Tabelle 1 auf Seite 6 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 Häufigkeiten 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

Klacid® Uno, 500 mg Retardtablette

Tabelle 1: Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse

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)

Häufigkeitsangabe sind die Nebenwirkungen, wenn möglich, in absteigender Reihenfolge ihrer Bedeutung angegeben.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tablettenreste von Klacid Uno im Stuhl: Selten wurde von Tablettenresten von Klacid Uno im Stuhl bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionalen Störungen des Gastrointestinaltrakts mit verkürzter GI Transitzeit berichtet. Es gab einige Berichte über Tablettenreste im Zusammenhang mit Diarrhö. Es wird empfohlen, dass Patienten, bei denen Tablettenreste im Stuhl auftreten und keine Besserung der Erkrankung erkennbar ist, auf eine andere Clarithromycin-Formulierung (z.B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden.

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-Immunodeficiency Virus (HIV)-Krankheit oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Tagesgesamtdosen von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin: Übelkeit, Erbrechen, abnorme Geschmacksempfindungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit

waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei mit 1000 mg bzw. 2000 mg behandelten Patienten vergleichbar, lagen aber bei Patienten, die Tagesgesamtdosen von 4000 mg Clarithromycin erhielten, im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so hoch.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der ernstlich pathologischen Spiegel (d.h. der 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 mit Clarithromycin führt in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden. Innerhalb der ersten zwei Stunden nach Einnahme ist eine Magenspülung in Betracht zu ziehen. Clarithromycin ist nicht ausreichend hämo- oder peritonealdialysierbar. Resorptionsverhindernde Maßnahmen werden empfohlen.

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Clarithromycin zur systemischen Anwendung: Makrolide.

ATC-Code
J01FA09

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Prote-

inbiosynthese 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.

Clarithromycin und der 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Metabolit verteilen sich sehr gut in den Körpergeweben und Körperflüssigkeiten. Eine Gewebepenetrationstudie mit retardiert freisetzendem Clarithromycin bestätigte, dass therapeutische Spiegel von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten bis zu 24 Stunden nach Gabe von einmal 1000 mg täglich in den Gewebebereichen vorliegen, die maßgeblich bei den unteren Atemwegsinfektionen sind.

Retardiert freisetzendes Clarithromycin, in einer Dosis von einmal 1000 mg täglich, erreichte während einer Zeitspanne von 24 Stunden nach Arzneimittelgabe höhere Steady-State-Clarithromycin-Konzentrationen in der Epithelialflüssigkeit (4- bis 25-mal höher im Durchschnitt) und den Alveolarmakrophagen (150- bis 250-mal höher im Durchschnitt) verglichen mit den gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen. Zusätzlich erreichte 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin in den Alveolarmakrophagen höhere Steady-State-Konzentrationen (40- bis 80-mal höher im Durchschnitt), verglichen mit den Plasmakonzentrationen.

Die Konzentrationen von Clarithromycin aus der retardiert freisetzenden Darreichungsform erreichten, bei einer täglichen Gabe von 500 mg oder 1000 mg, im Plasma und im Lungengewebe Konzentrationen, die über den MHK-Werten der häufigsten Erreger von Atemwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen lagen. Diese Konzentrationen waren ähnlich den Werten, die für die schnell freisetzende Darreichungsform erreicht wurden.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

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

- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), 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: Siehe Tabelle 3 unten.

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.

Tabelle 2: 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
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> [°]
<i>Mycobacterium avium</i> [°]
<i>Mycobacterium chelonae</i> [°]
<i>Mycobacterium intracellulare</i> [°]
<i>Mycobacterium kansasii</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]

Fortsetzung mittlere Spalte

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 bei vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.
- [°] Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Clarithromycin ist durch seine Struktur als 6-O-Methylerythromycin weniger magensäureempfindlich als Erythromycin.

Retardiert freisetzendes Clarithromycin-Tabletten ermöglichen eine Absorption von Clarithromycin durch den Gastrointestinaltrakt über 12 bis 14 Stunden nach oraler Verabreichung. Verglichen mit einer äquivalenten Dosis von schnell freisetzendes Clarithromycin-Tabletten, liefern die Retardtabletten niedrigere und spätere maximale Plasmakonzentrationen im Steady State, aber eine äquivalente 24-Stunden-AUC für Clarithromycin und seinem mikrobiologisch aktiven Metaboliten, 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin. Die AUC-Werte vom Zeitpunkt Null (vor der Einnahme) bis zu 3 Stunden nach Einnahme (AUC₀₋₃) waren höher für

schnell freisetzendes Clarithromycin, 2-mal täglich eingenommen, als für die gleiche tägliche Einmaldosis retardiert freisetzendes Clarithromycin, was darauf hinweist, dass keine Gefahr einer zu raschen Absenkung der Plasmaspiegel bei der retardiert freisetzenden Darreichungsform besteht.

Die Pharmakokinetik des oral verabreichten schnell freisetzenden Clarithromycin wurde umfangreich in zahlreichen Studien an Tier und Mensch untersucht. Diese Studien zeigten, dass Clarithromycin sehr gut und schnell absorbiert wird mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von annähernd 50 %. Geringe oder keine unerwarteten Akkumulierungen wurden gefunden.

Bioäquivalenzstudien, die schnell und retardiert freisetzende Darreichungsformen verglichen, zeigten eine relative Bioverfügbarkeit von annähernd 96 % für Clarithromycin und 100 % für 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin.

Während das Ausmaß der Bildung des 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin nach Gabe der Klacid Uno Retardtabletten (1000 mg einmal täglich) nicht durch Mahlzeiten beeinflusst wird, ist eine Gabe im nüchternen Zustand verglichen mit einer Gabe in Verbindung mit einer Mahlzeit mit einer ungefähr 30 % niedrigeren AUC für Clarithromycin verbunden. Daher sollte Klacid Uno zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Daten aus pharmakokinetischen Studien

Klacid Uno Retardtabletten liefern eine verlängerte Absorption von Clarithromycin im Gastrointestinaltrakt nach oraler Anwendung. Verglichen mit einer äquivalenten täglichen Dosis mit schnell freisetzendes Clarithromycin-Tabletten, ermöglichen die Retardtabletten niedrigere und spätere maximale Plasmakonzentrationen im Steady State, aber eine äquivalente 24-Stunden-AUC für Clarithromycin und seinen mikrobiologisch aktiven Metaboliten, 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin.

Zusammenfassung der pharmakokinetischen Ergebnisse für Clarithromycin und 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

In einer Studie mit mehrfacher Verabreichung war die harmonische mittlere Halbwertszeit für retardiert freisetzendes Clarithromycin (5,6; 5,7 Stunden im Vergleich zu schnell freisetzendem Clarithromycin (5,3 Stunden) leicht erhöht, aber die Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz. Diese ermittelte Halbwertszeit wird in erster Linie durch die intrinsische Elimina-

Tabelle 3: 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)	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l

Tabelle 4: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Ergebnisse für Clarithromycin und 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin

Präparat Dosierung	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	C _{min} (µg/ml)	AUC ₀₋₂₄ (µg · h/ml)
Retardiert freisetzendes Clarithromycin – 1000 mg täglich				
Clarithromycin	2,59 ± 0,71	7,8 ± 4,0	0,76 ± 0,37	42,1 ± 13,2
14(R)-Hydroxy-Clarithromycin	0,79 ± 0,17	8,7 ± 5,2	0,42 ± 0,13	15,1 ± 3,2
Schnell freisetzendes Clarithromycin – 1000 mg täglich				
Clarithromycin	3,51 ± 0,98	2,1 ± 0,6	0,91 ± 0,39	46,1 ± 13,8
14(R)-Hydroxy-Clarithromycin	0,82 ± 0,16	2,4 ± 1,7	0,42 ± 0,10	14,4 ± 2,9

tionshalbwegszeit der Substanz Clarithromycin bestimmt, von der zu erwarten ist, dass diese unabhängig von der Darreichungsform ist.

Verteilung

Clarithromycin und der 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Metabolit verteilen sich sehr gut in den Körpergeweben und Körperflüssigkeiten. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 2 bis 4 l/kg (siehe Abschnitt „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“). *In-vitro*-Untersuchungen mit Clarithromycin zeigten eine durchschnittliche Plasmaproteinbindung von 70 % bei Konzentrationen von 0,45 bis 4,5 µg/ml.

Makrolide dringen in Phagozyten (polynukleare Neutrophile, Monocyten, Peritoneal- und Alveolarmakrophagen) ein und akkumulieren dort. Die intraphagozytären Konzentrationen können im Menschen hoch sein. Diese Eigenschaften erklären die Wirksamkeit von Clarithromycin gegenüber intrazellulären Bakterien.

Eine Studie mit Klacid Uno, verabreicht mit einer Dosierung von 2 × 500 mg einmal täglich für 5 Tage, zeigte, dass die Konzentration von Clarithromycin und seines aktiven Metaboliten höher in der Epithelialflüssigkeit (4- bis 25-mal höher im Durchschnitt) und den Alveolarmakrophagen (150- bis 250-mal höher im Durchschnitt) als im Plasma waren.

Metabolismus

Die zur Zeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass Clarithromycin primär am Cytochrom-P450 3A (CYP3A) der Leber verstoffwechselt wird. 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. Clarithromycin wird biologisch in drei Metabolite, N-Demethyl-Clarithromycin, Descladinosyl-Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin, umgewandelt.

Der wichtigste Metabolit im Menschen und anderen Primaten ist der mikrobiologisch aktive Metabolit 14-OH-Clarithromycin. Dieser Metabolit ist genauso aktiv oder 1- bis 2-fach weniger aktiv als die Muttersubstanz gegen die meisten Organismen mit Ausnahme von *H. influenzae*, wo er 1- bis 2-fach aktiver ist. Abhängig vom Stamm üben die

Muttersubstanz und der 14-OH-Metabolit *in vitro* und *in vivo* einen additiven oder synergistischen Effekt auf *H. influenzae* aus.

Nichtlinearität

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. Bei der klinisch relevanten Dosierung von 1000 mg und weniger pro Tag ist die Nichtlinearität geringfügig.

Elimination

Clarithromycin wird über Leber und Niere ausgeschieden. Messungen mit radioaktiv markierten Substanzen bei Menschen mit einer oralen Einmalgabe von 250 mg oder 1200 mg schnell freisetzendes Clarithromycin zeigten, dass die Harnausscheidung 37,9 % der niedrigen Dosis und 46 % der höheren Dosis ausmachte. Den Hauptanteil für den radioaktiven Harn, nach einer Gabe von 250 mg bzw. 1200 mg stellten die Muttersubstanz (18,4 % und 29,4 %) und der 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Metabolit (13,7 % und 9,9 %).

Bei der Elimination durch den Stuhl wurden 40,2 % (250 mg Dosis) und 29,1 % (1200 mg Dosis) wiedergefunden. Die Muttersubstanz war mit 4,4 % und 10,6 % vertreten, entsprechend der niedrigen und hohen Dosierung. Ein Vergleich des Metabolitenprofils im Stuhl und im Urin zeigt, dass die Produkte der sekundären Metabolisierung hauptsächlich über den Stuhl ausgeschieden werden.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Eine Studie mit gesunden Testpersonen und Testpersonen mit verminderter Nierenfunktion wurde durchgeführt, um das pharmakokinetische Profil einer Mehrfachgabe von 500 mg schnell freisetzendes Clarithromycin zu bewerten und zu vergleichen.

Die Plasmaspiegel, Halbwertszeit, C_{max} und C_{min} für Clarithromycin und seinen 14(R)-Hydroxy-Metaboliten waren höher und die AUC war größer in Testpersonen mit Nierenfunktionsstörung. Die Eliminationskonstante (K_{elim}) und die Ausscheidung im Urin waren geringer.

Die meisten pharmakokinetischen Parameter zeigten eine deutliche Korrelation mit der Kreatinin-Clearance. Wenn die Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/Minute ist, ist die Halbwertszeit der Elimination verdreifacht für Clarithromycin und vervierfacht für 14-OH-Clarithromycin, was eine signifikant höhere Akkumulation bedeutet. Nach 5-tägiger Therapiedauer wurde bei Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance 10 bis 29 ml/min) ein C_{max}-Wert von 8,3 µg/ml beobachtet. Ähnliche Veränderungen zeigten sich für die Kinetik des 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Metaboliten.

Ältere Patienten

Eine Studie mit gesunden älteren männlichen und weiblichen Testpersonen (Alter > 65) und jungen männlichen Testpersonen (Alter 21–29) wurde durchgeführt, um die Sicherheit und das pharmakokinetische Profil einer Mehrfachgabe von 500 mg schnell freisetzendem Clarithromycin zu bewerten und zu vergleichen. In der Testgruppe der Älteren waren für die Muttersubstanz und den 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Metaboliten die Plasmaspiegel höher und die Elimination langsamer als in der Testgruppe der Jüngeren. Diese Unterschiede könnten mit der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion bei älteren Patienten in Zusammenhang stehen.

Es gab jedoch keinen Unterschied zwischen den Gruppen, wenn die renale Clearance mit der Kreatinin-Clearance korreliert wurde. Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass auftretende Effekte bei der Metabolisierung von Clarithromycin mit der renalen Funktion und nicht mit dem Alter zusammenhängen.

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 %).

Klacid® Uno, 500 mg Retardtablette

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Retardtablette Klacid Uno enthält:
 Hypromellose
 Lactose-Monohydrat
 Talkum
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:
 Hypromellose
 Propylenglycol
 Titandioxid (E 171)
 Hypolose
 Sorbitanoleat
 Vanillin
 Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klacid Uno Retardtabletten sind in Blisterstreifen eingeschweißt.
 Packungen mit 6 Retardtabletten und 10 Retardtabletten
 Klinikpackung mit 60 (10 × 6) Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine.

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

61478.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 16. Mai 2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 01. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt