

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg
Filmtabletten****Clarithromycin-ratiopharm® 500 mg
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

**Clarithromycin-ratiopharm® 500 mg
Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg
Filmtabletten**

Dunkelgelbe, kapselförmige Filmtablette

**Clarithromycin-ratiopharm® 500 mg
Filmtabletten**

Hellgelbe, ovale Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Clarithromycin ist zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen indiziert, wenn diese durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden und eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Beta-Laktam-Antibiotika vorliegt oder Beta-Laktam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- Streptokokken-Pharyngitis
- Akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnose)
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnose)
- Ambulant erworbene bakterielle Pneumonie
- Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen

In adäquater Kombination mit den entsprechenden antibakteriellen Therapieschemata und einem einschlägigen Ulkus-Therapeutikum zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit Ulzera, die durch *H. pylori* verursacht wurden. Siehe Abschnitt 4.2.

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung von Clarithromycin hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

Erwachsene:

- Standarddosierung: Die übliche Dosis beträgt 250 mg zweimal täglich.

- Behandlung mit hohen Dosen (schwere Infektionen): Bei schweren Infektionen kann die übliche Dosis auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden.

Kinder:Kinder unter 12 Jahren:

Anwendung von Clarithromycin-Tabletten wird für Kinder unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 30 kg nicht empfohlen. Clarithromycin orale Suspension für Anwendung bei Kindern sollte angewendet werden.

Kinder älter als 12 Jahre:

Wie für Erwachsene.

Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen:Bei Patienten mit gastroduodenalen Ulzera aufgrund einer Infektion mit *H. pylori* kann Clarithromycin in einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich angewendet werden. Die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* sind zu beachten.**Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:**

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte eine Dosisreduktion um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden, d.h. einmal täglich 250 mg oder bei schwereren Infektionen zweimal täglich 250 mg. Die Therapiedauer sollte bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

Dauer der Therapie:

Die Dauer der Therapie mit Clarithromycin hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage.
- Die Therapie sollte nach dem Abklingen der Symptome noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.
- Bei Infektionen durch Beta-hämolisierende Streptokokken sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen wie rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis vorzubeugen.
- Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori*: Die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* sind zu beachten.

Art der Anwendung:

Clarithromycin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachyarrhythmien, Kammerflimmern und Torsade de pointes ausgelöst werden können (siehe Abschnitt 4.5).

- Die gleichzeitige Verabreichung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da eine Ergototoxizität auftreten kann.
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung (kongenitale oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen einschließlich Torsade de pointes angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Clarithromycin darf nicht zusammen mit den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin) eingenommen werden, weil dadurch ein zunehmendes Risiko für eine Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse besteht. Diese Substanzen sollten während der Behandlung mit Clarithromycin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie angewendet werden (Risiko für eine Verlängerung der QT-Zeit).
- Clarithromycin darf nicht an Patienten verabreicht werden, die eine schwere Leberfunktionsstörung in Kombination mit Nierenfunktionsstörungen haben.
- Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten eingesetzt werden, die Colchicin einnehmen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Schwangerschaft

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

Schwere allergische Reaktionen

Beim Auftreten von schwerwiegenden akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) ist Clarithromycin sofort abzusetzen und unverzüglich eine adäquate Behandlung einzuleiten.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls mit dem Risiko Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes zu entwickeln, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (einschließlich Torsade de pointes) führen können, sollte Clarithromycin bei den folgenden Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Erregungsleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie
- Patienten mit Elektrolytstörungen, wie z.B. Hypomagnesiämie. Patienten mit Hypokaliämie darf kein Clarithromycin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3)
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die eine Verlängerung

des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5)

- Die Verabreichung von Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Terfenadin zusammen mit Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit kongenitaler bzw. dokumentierter erworbener QT-Verlängerung oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen in der Anamnese angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Daher sollte Clarithromycin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Es wurde über Fälle von letalem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Manche Patienten leiden möglicherweise bereits an einer Lebererkrankung oder haben andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z. B. Anorexie, Ikterus, dunkel verfärbter Urin, Pruritus, druckempfindlicher Bauch) entwickeln.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie bei anderen Antibiotika sollte die Dosierung von Clarithromycin bei unzureichender Nierenfunktion abhängig vom Schweregrad der Beeinträchtigung entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung in Betracht gezogen werden.

Pneumonie

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

Pharyngitis

Bei Pharyngitis ist Clarithromycin nicht die Therapie der Wahl. Die Anwendung ist nur dann (speziell bei einer Streptokokkeninfektion) erforderlich, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Penicillin vorliegt oder Penicillin aus anderen Gründen kontraindiziert ist.

Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen

Diese Infektionen werden zumeist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegen Makrolide sein können. Daher ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird. Wenn Beta-Laktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z. B. aufgrund von Allergien), können andere Antibiotika, wie z. B. Clindamycin, Mittel der ersten 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 bei Erysipel sowie in Fällen, in denen kein Penicillin angewendet werden kann.

Pseudomembranöse Kolitis

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

Myasthenia gravis

Eine Exazerbation oder Verschlechterung einer Myasthenia gravis kann auftreten.

Wechselwirkungen mit CYP3A4

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die zur Induktion des Cytochrom-CYP3A4-Enzyms führen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin ist ein CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die vorrangig über dieses Enzym abgebaut werden, soll nur auf Fälle beschränkt werden, in denen Clarithromycin eindeutig indiziert ist (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. Es wurde bei Patienten, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen, über Rhabdomyolyse berichtet. 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 Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin

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

Orale Antikoagulantien

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Phenprocoumon oder Warfarin besteht ein Risiko für schwere Blutungen und eine signifikante Erhöhung der INR (International Normalized Ratio) und der Thromboplastinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, INR und Thromboplastinzeit während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien häufig zu kontrollieren.

Colchicin

Es liegen Berichte nach Markteinführung über eine Colchicintoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Clarithromycin vor, die speziell bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftrat. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Triazolobenzodiazepine

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen, wie Triazolam und Midazolam, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Ototoxische Arzneimittel

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden. Während und nach der Behandlung sollten vestibuläre Funktionen und Hörfunktion überwacht werden.

Helicobacter pylori

Die Anwendung von antimikrobiellen Therapien (wie z. B. Clarithromycin) zur Behandlung von *H. pylori*-Infektionen kann zur Selektion von Antibiotika-resistenten Organismen führen.

Superinfektionen

Eine längere oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann, wie auch bei anderen Antibiotika, zur Besiedlung mit nicht empfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Im Falle einer Superinfektion ist Clarithromycin abzusetzen und eine adäquate Therapie einzuleiten.

Kreuzresistenz

Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung folgender Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin
Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Cisaprid wurde über erhöhte Plasmaspiegel von Cisaprid berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachyarrhythmien, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten beobachtet, die Clarithromycin zusam-

men mit Pimozid einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Ergotamin/Dihydroergotamin

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

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

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

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Behandlung von Clarithromycin und diesen 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.

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PgP). CYP3A4 und PgP werden bekanntermaßen durch Clarithromycin und andere Makrolide gehemmt. Wenn Clarithromycin und Colchicin gemeinsam angewendet werden, kann die Hemmung von PgP und/oder CYP3A4 durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition gegenüber Colchicin führen. Die gleichzeitige Einnahme von

Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ticagrelor oder Ranolazin

siehe Abschnitt 4.3.

Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin CYP3A hemmt. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung sowohl der therapeutischen als auch der unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation führen kann. Bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die bekannterweise Substrate für das Enzym CYP3A sind, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere 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, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, engmaschig überwacht werden.

Bei folgenden Arzneimitteln bzw. Arzneimittelklassen wurde eine Metabolisierung durch dasselbe CYP3A-Isoenzym nachgewiesen bzw. vermutet:

Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cimetidin, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin, siehe Abschnitt 4.4), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin; aber diese Liste ist nicht vollständig. Zu den Arzneimitteln, die über ähnliche Mechanismen durch andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems interagieren, zählen Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

Es wurde nach Markteinführung über „Torsade 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 von Chinidin und Disopyramid wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und anderen Arzneimitteln, die potentiell eine QT-Verlängerung bewirken können, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid über Hypoglykämien berichtet. Daher sollten die Blutzuckerspiegel während der gleichzeitigen Anwendung

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

Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

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

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden zumindest teilweise durch CYP3A metabolisiert und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich zu einer erhöhten Exposition gegenüber dem Phosphodiesterase-Inhibitor führen. Gegebenenfalls ist bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil vorzunehmen.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen einen mäßigen, aber statistisch signifikanten ($p \leq 0,05$) Anstieg der zirkulierenden Theophyllin- oder Carbamazepinspiegel bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit einer dieser Substanzen. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Die primäre Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung jedoch hauptsächlich über CYP3A. In dieser Untergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu signifikant höhe-

ren Serumkonzentrationen von Tolterodin. Bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg, zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Gabe und um das 7-Fache nach oraler Gabe von Midazolam an.

Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Midazolam und Clarithromycin ist zu vermeiden. Wird Midazolam intravenös während der Clarithromycin-Therapie verabreicht, muss der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen kann. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für andere Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, insbesondere für Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, die nicht durch CYP3A4 metabolisiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten bezüglich einer verstärkten pharmakologischen Wirkung auf das ZNS zu überwachen.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Clarithromycin

Clarithromycin wird durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Daher können starke Inhibitoren dieses Enzyms unter Umständen den Metabolismus von Clarithromycin hemmen, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Clarithromycin führt. Obwohl die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und Omeprazol/Esomeprazol bei gleichzeitiger Verabreichung ansteigen können, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clarithromycin können auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Antazida oder Ranitidin auftreten. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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, den Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch aktuelle Fachinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.

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

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können die Verstoffwechselung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei verschiedenen Bakterien unterschiedlich ist, kann bei einer gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin und Enzyminduktoren der beabsichtigte Therapieerfolg beeinträchtigt sein.

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 dem *Mycobacterium-avium*-Complex (MAC) aufweist, ist die Aktivität gegen dieses Pathogen insgesamt verändert. Daher sollten zur Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

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

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir (200 mg, alle 8 Stunden) und Clarithromycin (500 mg, alle 12 Stunden) eine signifikante Hemmung des Clarithromycin-Stoffwechsels auftritt. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir nahmen die C_{max} von Clarithromycin um 31 %, die C_{min} um 182 % und die AUC um 77 % zu. Die Bildung des Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurde nahezu vollständig gehemmt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Jedoch sollten bei Patienten mit Niereninsuffizienz die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Bei gleichzeitiger Ein-

nahme von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden.

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

Wechselwirkungen in Therapieschemata zur Eradikation von *H. pylori*

Obwohl die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und Omeprazol/Esomeprazol bei gleichzeitiger Verabreichung ansteigen können, ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. In den empfohlenen Dosierungen gibt es keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen Clarithromycin und Lansoprazol. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clarithromycin können auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Antazida oder Ranitidin auftreten. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit relevanten Antibiotika, die zur Eradikationstherapie von *H. pylori* angewendet werden.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PgP) ist. PgP wird bekanntermaßen durch Clarithromycin gehemmt. Wenn Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig angewendet werden, kann die Hemmung von PgP durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition gegenüber Digoxin führen. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden auch nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxintoxizität, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Clarithromycin und Digoxin behandelt werden, ist die Digoxin-Serumkonzentration engmaschig zu kontrollieren.

Zidovudin

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin Tabletten und Zidovudin wurden bei HIV-infizierten Erwachsenen verminderte Steady-state-Serumspiegel von Zidovudin nachgewiesen. Weil Clarithromycin mit gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin um die Resorption zu konkurrieren scheint, kann diese Wechselwirkung größtenteils durch eine um 4 Stunden versetzte Einnahme von Clarithromycin und Zidovudin vermieden werden. Diese Wechselwirkung wurde nicht bei HIV-infizierten Kindern beobachtet, die Clarithromycin Suspension mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnahmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es liegen Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte zu Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln vor, bei denen keine Metabolisierung durch CYP3A erwartet wurde (z.B. Phenytoin und Valproat). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

Bidirektionale WechselwirkungenAtazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise für eine bidirektionale Wechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einer 2-fach erhöhten Exposition gegenüber Clarithromycin und einer 70%igen Abnahme der Exposition gegenüber 14-OH-Clarithromycin mit einem 28%igen Anstieg der AUC von Atazanavir. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) ist die Clarithromycin-Dosis um 50 % zu reduzieren. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist die Clarithromycin-Dosis durch Anwendung einer geeigneten Darreichungsform von Clarithromycin um 75 % zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren sollte eine maximale Tagesdosis von 1.000 mg Clarithromycin nicht überschritten 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 der Wechselwirkung erhöht werden. Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Wechselwirkung. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während es unter Itraconazol zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Clarithromycin kommen kann. Patienten, die gleichzeitig mit Itraconazol und Clarithromycin behandelt werden, sollten auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise für eine bidirektionale Wechselwirkung. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapseln, 1.200 mg dreimal täglich) resultierte bei 12 gesunden Probanden in einer

systemischen Verfügbarkeit im Steady state (AUC) und maximalen Konzentrationen (C_{max}) von Saquinavir, die 177 % bzw. 187 % höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir. Die AUC- und C_{max} -Werte von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Wenn die beiden Arzneimittel in den untersuchten Stärken und Darreichungsformen für eine begrenzte Zeit gleichzeitig eingenommen werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln übertragbar. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt auf die Wirkungen übertragbar, die unter Saquinavir/Ritonavir beobachtet werden. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die potentielle Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Daten zur Anwendung von Clarithromycin bei mehr als 200 Schwangeren im ersten Trimester ergaben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte oder Auswirkungen auf die Gesundheit des Neugeborenen. Daten für eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren im ersten Trimester deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für einen Abortus hin. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

Daten aus tierexperimentellen Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse aus Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen können nachteilige Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Clarithromycin sollte bei schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit ist bei Säuglingen nicht nachgewiesen. Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Kindern können daher Diarrhoe und Pilzinfektionen der Schleimhaut auftreten, sodass möglicherweise abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte berücksichtigt werden. Bei der Behandlung sollte der Nutzen für die Mutter gegen das mögliche Risiko für den Säugling abgewogen werden.

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

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Das mögliche Auftreten von Schwindel, Vertigo, Verwirrung und Desorientierung während der Therapie sollte berücksichtigt werden, bevor der Patient ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen**a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

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

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

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 6 zeigt Nebenwirkungen, die unter Clarithromycin (Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit veränderter Freisetzung) im Rahmen von klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind.

Diejenigen Nebenwirkungen mit einem zumindest potenziellen Kausalzusammenhang mit Clarithromycin werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit wie folgt geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100) und Nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Berichten nach Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, wenn dieser bekannt ist.

c. Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen beim Einstich in das Gefäß und Entzündung an der Injektionsstelle sind spezifische Nebenwirkungen nach intravenöser Verabreichung von Clarithromycin.

In sehr seltenen Fällen wurde von Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet, welches aber immer mit schwerwiegenden Grunderkrankungen und/oder Begleitmedikamenten assoziiert war (siehe Abschnitt 4.4).

Unter nahezu allen antibakteriellen Substanzen, einschließlich Clarithromycin, wurde *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) beschrieben, die von milder Diarrhoe bis hin zu tödlicher Kolitis verlaufen kann. Darum ist besonders auf Diarrhoe zu achten (siehe Abschnitt 4.4).

Beim Auftreten von schwerwiegenden akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) ist Clarithromycin sofort abzusetzen und unverzüglich eine adäquate Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Makroliden gab es auch bei Clarithromycin seltene Berichte über QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis ¹ , Candidose, Gastroenteritis ² , Infektionen ³ , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma
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, verminderter Appetit	Hypoglykämie ⁸
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Nervosität ³	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depressionen, Desorientierung, Halluzinationen, abnorme Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Schwindel, Somnolenz ⁶ , Tremor	Krämpfe, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, beeinträchtigtes Hörvermögen, Tinnitus	Verlust des Hörvermögens
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm ⁷ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁷ , ventrikuläre Tachykardie ⁷ , Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation ¹		Hämorrhagien ⁸
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe ⁹ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, aufgeblähter Bauch ⁴ , Verstopfung, Mundtrockenheit, Eruktion, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Abweichende Leberfunktionswerte	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase ⁴	Leberversagen ¹⁰ , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelspasmen ³ , Steifigkeit des Bewegungsapparats ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,11} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Kreatininspiegel im Blut ¹ , erhöhter Harnstoffspiegel im Blut ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis am Injektionsort ¹	Schmerzen am Injektionsort ¹ , Entzündung am Injektionsort ¹	Krankheitsgefühl ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Schmerzen im Brustraum ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Erschöpfung ⁴	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis ¹ , Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut ⁴ , Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut ⁴	Anstieg der INR ⁸ , verlängerte Thromboplastinzeit ⁸ , verfärbter Urin

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.

^{5,6,7,8,9,10,11} siehe Abschnitt c.

Torsade de pointes (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Leichte bis lebensbedrohende pseudomembranöse Kolitis wurde unter nahezu allen antibakteriellen Substanzen, einschließlich Clarithromycin, beschrieben. Daher ist es wichtig, an diese Diagnose zu denken, wenn Patienten auf die Gabe von antibakteriellen Substanzen mit Diarrhoe reagieren (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es liegen Berichte nach Markteinführung über eine Colchicintoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Clarithromycin vor, die speziell bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftrat und manchmal den Tod zur Folge hatte (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Es gibt seltene Berichte über Hypoglykämie, wobei manchmal Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin betroffen waren (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt Berichte nach Markteinführung über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten bezüglich einer verstärkten pharmakologischen Wirkung auf das ZNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Warfarin besteht ein Risiko für schwere Blutungen und eine signifikante Erhöhung der INR und der Thromboplastinzeit. Es wird empfohlen, INR und Thromboplastinzeit während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien häufig zu kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Spezielle Patientengruppen: Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt e)

d. Kinder und Jugendliche

Klinische Studien wurden mit Clarithromycin pädiatrische Suspension an Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Daher ist bei Kindern unter 12 Jahren Clarithromycin pädiatrische Suspension anzuwenden.

Bezüglich Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern gibt es wahrscheinlich keine Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen.

e. Weitere spezielle Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten

Bei AIDS-Patienten und anderen immunsupprimierten Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit höheren Dosen Clarithromycin gegen Mykobakterieninfektionen behandelt wurden, waren möglicherweise mit Clarithromycin assoziierte Nebenwirkungen von Anzeichen der zugrundeliegenden HIV-Infektion oder einer interkurrenten Erkrankung oftmals schwierig zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit einer täglichen Gesamtdosis von 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin behandelt wur-

den, waren die häufigsten Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörung, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hautausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Anstieg der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere mit geringer Häufigkeit auftretende Ereignisse waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren vergleichbar mit den Inzidenzen bei Patienten, die mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelt wurden, jedoch generell etwa drei- bis viermal höher bei jenen Patienten, die eine tägliche Gesamtdosis von 4.000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immunsupprimierten Patienten erfolgte die Beurteilung der Laborwerte durch Analyse der Werte außerhalb des erweiterten Normbereichs (d. h. der extremen Niedrigst- bzw. Höchstgrenze) für diesen speziellen Test. Auf Basis dieser Kriterien wiesen ca. 2 % bis 3 % jener Patienten, die täglich 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin erhielten, abnormal stark erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel und eine abnormal niedrige Anzahl von weißen Blutzellen und Thrombozyten auf. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen wies auch erhöhte Harnstoffstickstoff-Werte im Blut auf. Bei Patienten, die 4.000 mg täglich erhielten, wurde eine geringfügig höhere Inzidenz abweichender Werte für alle Parameter (außer den weißen Blutkörperchen) verzeichnet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation:

Berichten zufolge sind nach Einnahme großer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten. Die Symptome einer Überdosierung können weitgehend dem Nebenwirkungsprofil entsprechen. Ein Patient mit anamnestisch bekannten bipolaren Störungen, der 8 Gramm Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Therapie einer Intoxikation:

Es gibt kein spezielles Gegenmittel bei Überdosierung. Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Überdosierung stehen, sollten mit einer sofortigen Elimination des nicht resorbierten Wirkstoffs (z. B. Magenspülung) und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Wie auch bei anderen Makroliden ist nicht zu erwarten, dass die Clarithromycin-Serumspiegel durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse merklich gesenkt werden können.

In sehr seltenen Fällen können schwerwiegende, akute allergische Reaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) auftreten. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Clarithromycin abgebrochen werden und es sind unverzüglich entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Clarithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Lactonring.

ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus:

Clarithromycin entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinsynthese. Hieraus resultiert zumeist eine bakterio-statische Wirkung.

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirkung von Clarithromycin hängt hauptsächlich von der Zeitspanne ab, während der die Plasmakonzentration des Wirkstoffes über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Der Resistenz gegen Clarithromycin können folgende Mechanismen zugrunde gelegt werden:

- 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-rRNA 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).
- Effluxpumpen können Clarithromycin aktiv aus der Zelle transportieren.
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Relevanz.

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

Grenzwerte

Die Testung von Clarithromycin erfolgte unter Benutzung der üblichen Verdünnungs-

reihen. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST-Grenzwerte (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppe 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

Empfindlichkeit

Die Prävalenz einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Diese Informationen stellen nur eine ungefähre Leitlinie für die Wahrscheinlichkeit, dass Mikroorganismen gegenüber Clarithromycin empfindlich sein werden oder nicht, dar.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Bakterien
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobe Gram-negative Bakterien
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁵
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> [°]
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Mycobacterium avium</i> [°]
<i>Mycobacterium chelonae</i> [°]
<i>Mycobacterium intracellulare</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Bakterien
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Bakterien
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

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

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

¹ Die Resistenzrate in einigen Studien betragen ≥ 10 %.

² Die Resistenzrate bei vorbehandelten Patienten beträgt ≥ 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

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

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

Verteilung:

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

In therapeutischen Konzentrationen ist Clarithromycin zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination:

Clarithromycin wird rasch und vollständig in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifische Hydroxylierung an Position C14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin ist aufgrund der Sättigung der Metabolisierung in der Leber bei hohen Dosen nicht linear. Die Eliminationshalbwertszeit erhöhte sich von 2–4 Stunden nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin auf 5 Stunden nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten liegt bei 5–6 Stunden.

Nach oraler Gabe von radioaktivem Clarithromycin wurden 70–80 % der Radioaktivität in den Fäzes gefunden. Ungefähr 20–30 % von Clarithromycin werden als

unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden. Bei Dosiserhöhung erhöht sich dieser Prozentsatz. Bei Niereninsuffizienz steigen die Plasmaspiegel von Clarithromycin an, falls die Dosis nicht reduziert wird.

Die geschätzte Plasmaclearance insgesamt liegt bei ca. 700 ml/min bei einer renalen Clearance von ca. 170 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine eingeschränkte Nierenfunktion führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vierwöchigen Tierstudien wurde gezeigt, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Tierarten wurden die ersten Zeichen einer Toxizität in der Leber beobachtet; bei Hunden und Affen traten dort innerhalb von 14 Tagen Läsionen auf. Der Grad der mit dieser Toxizität korrelierten systemischen Exposition ist nicht im Detail bekannt, aber die toxischen Dosen waren deutlich höher als die für Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Bei Ratten, die mit 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, wurden kardiovaskuläre Missbildungen festgestellt.

Im Rahmen von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigte Clarithromycin keine mutagene Wirkung.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass die Verabreichung von Clarithromycin in Dosen, die das 2-Fache der klinischen Dosis bei Kaninchen (i. v.) und das 10-Fache der klinischen Dosis bei Affen (p. o.) betragen, zu einer erhöhten Inzidenz von spontanem Abort führte. Diese Dosen waren auch mit maternaler Toxizität assoziiert. Bei Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Bei Mäusen traten bei Dosen, die das 70-Fache der klinischen Dosis betragen, Gaumenspalten in unterschiedlicher Inzidenz (3–30 %) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum

Filmüberzug:

Hypromellose
Propylenglycol
Titandioxid (E 171)
Hyprolose
Sorbitanoleat
Chinolingelb (E 104)
Vanillin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVDC-Aluminiumblister
3 Jahre

HDPE-Flaschen
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/PVDC-Aluminiumblister
In der Originalverpackung aufbewahren.

HDPE-Flaschen
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

PVC/PVDC-Aluminiumblister
*Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg
Filmdabletten:*
10, 12 und 20 Filmdabletten

*Clarithromycin-ratiopharm® 500 mg
Filmdabletten:*
14 und 20 Filmdabletten

HDPE-Flaschen
*Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg
Filmdabletten:*
*Clarithromycin-ratiopharm® 500 mg
Filmdabletten:*
100 Filmdabletten*
* zur Anwendung an mehr als einem Patienten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg
Filmdabletten:*
58899.00.00

*Clarithromycin-ratiopharm® 500 mg
Filmdabletten:*
58899.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten

Im Jahr 2003 wurde für *Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten* eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung im Nüchternzustand an 36 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat Klacid® 250 mg durchgeführt. Es handelte sich um eine offene, randomisierte Überkreuzstudie.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Clarithromycin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg* bzw. Referenzpräparat:

	Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	0,907 ± 0,461	0,922 ± 0,332
t_{\max} [h]	1,82 ± 2,08	1,33 ± 0,71
AUC_{0-t} [µg·h/ml]	5,77 ± 2,91	5,66 ± 1,90

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW ± SD Mittelwert ± Standardabweichung

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg* bzw. Referenzpräparat:

	Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	0,531 ± 0,188	0,565 ± 0,194
t_{\max} [h]	2,52 ± 2,02	1,97 ± 0,97
AUC_{0-t} [µg·h/ml]	4,94 ± 1,62	5,06 ± 1,62

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW ± SD Mittelwert ± Standardabweichung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{\max} beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

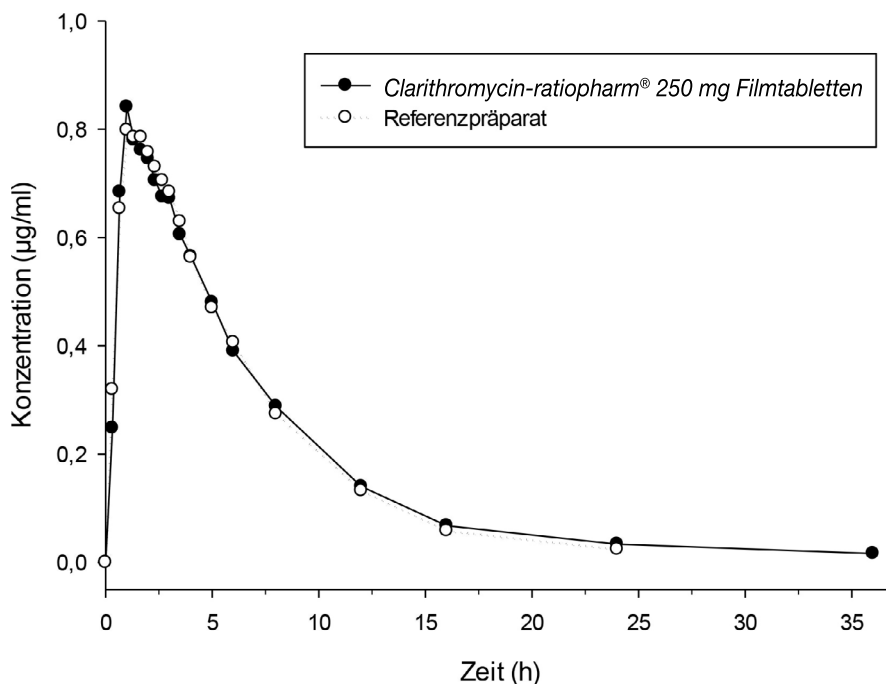


Abb. 1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Clarithromycin nach jeweiliger Einmalgabe des Test- und des Referenzpräparats unter Nüchternbedingungen.

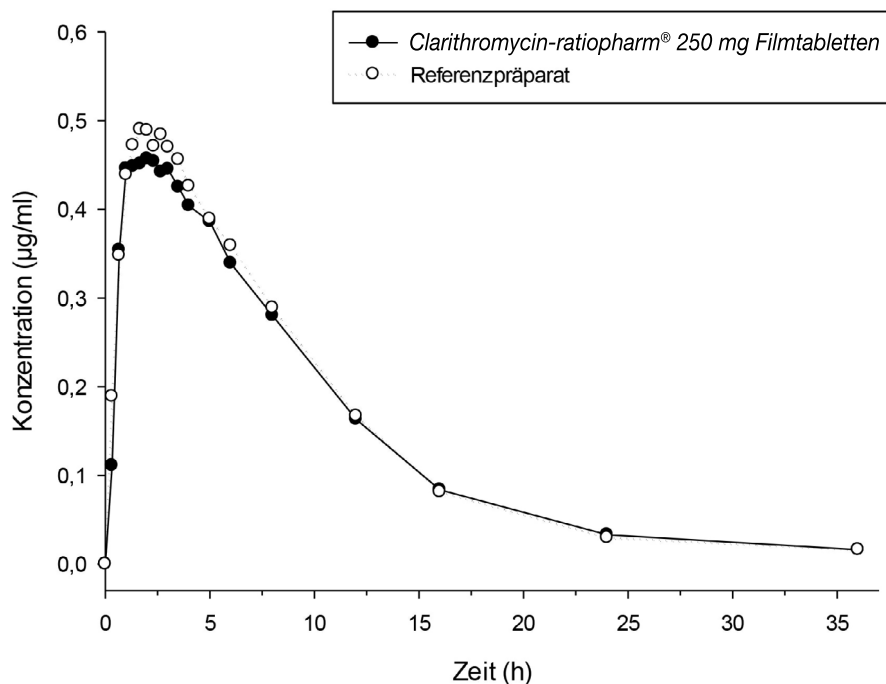


Abb. 2: Mittelwerte der Plasmakonzentration von 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin nach jeweiliger Einmalgabe des Test- und des Referenzpräparats unter Nüchternbedingungen.