

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Clarithromycin-ratiopharm® 125 mg/5 ml  
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

**Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg/5 ml  
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

**Clarithromycin-ratiopharm® 125 mg/5 ml**  
1 ml Suspension zum Einnehmen enthält nach Zubereitung 25 mg Clarithromycin.  
5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten nach Zubereitung 125 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose.

**Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg/5 ml**  
1 ml Suspension zum Einnehmen enthält nach Zubereitung 50 mg Clarithromycin.  
5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten nach Zubereitung 250 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Granulat: Weiß bis beigefarben  
Zubereitete Suspension: Weiß bis beigefarben

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

**Clarithromycin-ratiopharm®** ist zur Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 12 Jahre indiziert.

**Clarithromycin-ratiopharm®** ist angezeigt zur Behandlung der folgenden, durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien verursachten Infektionen bei Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit bzw. wenn Penicillin aus anderen Gründen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

- akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- ambulant erworbene bakterielle Pneumonie
- Pharyngitis
- Tonsillitis
- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- akute Otitis media bei Kindern
- leichte bis mäßig schwere Infektionen der Haut und Weichteile

In geeigneter Kombination, entsprechend antibakterieller Therapieregimes und mit einem geeigneten Ulkustherapeutikum zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit *H.-pylori*-assoziierten Ulzera (siehe Abschnitt 4.2).

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Im Allgemeinen beträgt die Tagesdosis für Kinder ab dem 1. Lebenstag bis zum Alter von 12 Jahren 15 mg Clarithromycin/kg Körpergewicht, verteilt auf zwei Einzelgaben. Die Einnahme erfolgt im Abstand von 12 Stunden.

Zur Dosierung bei Frühgeborenen liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor. Ergebnisse aus einer pharmakokinetischen Untersuchung lassen darauf schließen, dass bei Frühgeborenen, je nach klinischer Situation, eine Erhöhung der Tagesdosis auf bis zu 30 mg Clarithromycin/kg Körpergewicht erforderlich sein kann.

**Clarithromycin-ratiopharm® 125 mg/5 ml**

Körpergewicht	Tagesdosis	ml <b>Clarithromycin-ratiopharm® 125 mg/5 ml pro Tag</b>
8–11 kg	120–165 mg	2-mal täglich 2,5 ml
12–19 kg	180–285 mg	2-mal täglich 5,0 ml
20–29 kg	300–435 mg	2-mal täglich 7,5 ml
30–40 kg	450–600 mg	2-mal täglich 10,0 ml

Kinder, die weniger als 8 kg wiegen, sollten auf ihr Körpergewicht bezogen behandelt werden.

**Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg/5 ml**

Körpergewicht	Tagesdosis	ml <b>Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg/5 ml pro Tag</b>
12–19 kg	180–285 mg	2-mal täglich 2,5 ml
20–29 kg	300–435 mg	2-mal täglich 3,75 ml
30–40 kg	450–600 mg	2-mal täglich 5,0 ml

Die tägliche Maximaldosis beträgt 2-mal 500 mg Clarithromycin.

Für Clarithromycin, orale Suspension für die Anwendung bei Kindern wurden klinische Studien für Kinder ab 6 Monate bis zu 12 Jahren durchgeführt. Daher sollte bei Kindern unter 12 Jahren die orale Suspension für die Anwendung bei Kindern (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) angewendet werden.

Für Erwachsene und Kinder über 12 Jahren stehen auch andere Darreichungsformen zur Verfügung.

**Elimination von *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen**

Bei Patienten mit gastroduodenalen Ulzera aufgrund einer *H.-pylori*-Infektion kann Clarithromycin während der Eradikationstherapie in einer Dosierung von 2-mal täglich 500 mg in Kombination mit 2-mal täglich 1.000 mg Amoxicillin und 2-mal täglich 20 mg Omeprazol eingesetzt werden. Die nationalen Empfehlungen zur Eradikation von *Helicobacter pylori* müssen beachtet werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden. Bei schweren Infektionen kann die Standarddosis verabreicht werden. Die Behandlungsdauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden. Bei schweren Infektionen wird die Standarddosis verabreicht.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ist die Dosis auf 25 %, bei schweren Infektionen auf 50 % der angegebenen Standarddosierung zu reduzieren.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, jedoch sollte die tägliche Dosis 1 g Clarithromycin nicht überschreiten.

**Art der Anwendung**

Vor Anwendung muss das Granulat mit Wasser zubereitet werden, siehe Abschnitt 6.6. Für die Anwendung nach Zubereitung ist der beigelegte Messlöffel zu verwenden.

Das Granulat der Suspension kann einen bitteren Nachgeschmack hervorrufen, wenn es im Mund verbleibt. Um dieses zu vermeiden, sollte direkt nach der Einnahme etwas gegessen oder getrunken werden.

Die zubereitete Suspension kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

**Dauer der Anwendung**

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 5–10 Tage. Nach Abklingen der Krankheitserscheinungen soll die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.

Bei Streptokokken-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer gemäß den WHO-Richtlinien 10 Tage.

Die Dauer der Anwendung sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Die Kombinationstherapie zur Eradikation der *H.-pylori*-Infektion, z.B. mit 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin in Kombination mit 2-mal täglich 1.000 mg Amoxicillin und 2-mal täglich 20 mg Omeprazol, sollte 7 Tage lang durchgeführt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

**Clarithromycin-ratiopharm®** darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder wenn bekannt ist, dass bei einem Patienten bereits früher eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Makrolid-Antibiotika, wie z.B. Erythromycin, aufgetreten ist, sowie bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**Clarithromycin-ratiopharm®** darf nicht gleichzeitig mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Terfenadin eingenommen werden, da

eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.5) ausgelöst werden können.

Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin eingenommen werden, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann.

Clarithromycin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung (kongenitale oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich Torsade de pointes) in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) eingenommen werden, die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin darf nicht von Patienten mit Hypokaliämie eingenommen werden (Gefahr der QT-Intervallverlängerung).

Clarithromycin darf nicht von Patienten eingenommen werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.

Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren darf Clarithromycin nicht bei Patienten eingesetzt werden, die Colchicin einnehmen.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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).

##### 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 ist die Serumkonzentration der Transaminasen (AST, ALT), der  $\gamma$ -GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins sorgfältig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde im Zusammenhang mit Clarithromycin von Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhten Leberenzymwerten, 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 begleitenden Medikationen in Zusammenhang stand. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Anwendung von Clarithromycin sofort abzubrechen und den Arzt zu konsultieren, wenn Anzeichen und Symp-

tome 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 mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Clarithromycin nur unter genauer ärztlicher Beobachtung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### 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 Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Selektion von Antibiotika-resistenten Organismen

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

##### 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 Hörfunktionen überwacht werden.

##### QT-Intervallverlängerung

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, Cispripid, 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).

##### Sinusitis

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

##### Pharyngitis/Tonsillitis

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

##### Akute Otitis media

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

##### 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 oder akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis verschrieben wird. Bei einer nosokomialen Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika angewendet werden.

##### Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen

Diese Infektionen werden meist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegen Makrolide sein können. Daher ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird. Wenn Betalaktam-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.

##### Schwere Infektionen

**Clarithromycin-ratiopharm®** ist nicht zur Behandlung von schweren Infektionen geeignet, bei denen schnell hohe Blutkonzentrationen des Antibiotikums erreicht werden müssen.

##### Kreuzresistenz

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.

##### Pseudomembranöse Kolitis

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 Clarithromycin sollte unabhängig von der Indikation erwogen werden. Es sollte eine mikrobielle Untersuchung durchgeführt werden und eine angemessene Behandlung (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.

#### Superinfektionen

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

#### Myasthenia gravis

Über eine Verschlechterung einer bestehenden Myasthenia gravis wurde bei Patienten, die Clarithromycin erhielten, berichtet.

#### 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 (z.B. Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) sind dringend einzuleiten.

#### CYP3A4-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die zur Induktion des Cytochrom-CYP3A4-Enzyms führen, ist Vorsicht geboten (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. Bei gleichzeitiger Einnahme tritt bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon ggf. eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auf, was zu Hypoglykämie führen kann. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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 (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, INR und Thromboplastinzeit während der gleichzeitigen Verabrei-

chung von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien häufig zu kontrollieren.

#### HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden.

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 anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z.B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden.

#### Sonstige Bestandteile

**Clarithromycin-ratiopharm®** enthält Sucrose (Zucker). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten **Clarithromycin-ratiopharm®** nicht einnehmen.

5 ml Suspension enthalten 2,4 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,2 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

*Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin*

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

Es wurde berichtet, dass die Anwendung von Makroliden 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

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin 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 einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine 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 oder Simvastatin 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 Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von CYP3A und/oder Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

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 die relevante Produktinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was



wiedermum 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 Clarithromycin-Spiegel wurden durch Etravirin verringert; die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren jedoch erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegenüber 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 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 ( $C_{min}$ ) und der AUC von Clarithromycin um 33 % bzw. 18 %. Die *Steady-state*-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

#### **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 von Clarithromycin die  $C_{max}$  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. Diesen Patienten stehen andere Clarithromycin-Darreichungsformen mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 unter „Bidirektionale Wechselwirkungen“).

#### **Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel**

##### **CYP3A-basierte Interaktionen**

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittelstoffwechsel 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/oder Verlängerung sowohl der therapeutischen als auch der 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 wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z. B. Carbamazepin) aufweist und/oder stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, kann eine Anpassung der Dosierung angebracht sein und, 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, Bromocriptin, Carbamazepin, Cilostazol, 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**

Nach der Markteinführung wurde 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.

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/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.

##### **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 wahrscheinlich zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen.

In einer Studie, in der Vardenafil gleichzeitig mit Erythromycin (3-mal täglich 500 mg) 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**

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**

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 Untergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. 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 Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (2-mal täglich 500 mg) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Gabe von Midazolam und um das 7-Fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird Midazolam intravenös während der Clarithromycin-Therapie verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann. 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), sind klinisch relevante Wechselwirkungen 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. Gegebenenfalls ist während der Behandlung mit Clarithromycin eine Dosisreduzierung des Benzodiazepins vorzunehmen.

Es liegen keine *In-vivo*-Daten von Menschen vor, die eine Wechselwirkung von Clarithromycin mit den folgenden Arzneimitteln beschreiben: Aprepitant, Eletriptan, Halofantrine 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.

**Andere Wechselwirkungen**

***Aminoglykoside***

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

***Digoxin***

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, 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 kann bei HIV-infizierten Erwachsenen zu einem verminderten *Steady-state*-Serumspiegel von Zidovudin führen. 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 einnehmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

***Phenytoin, Valproat und Hexobarbital***

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, Valproat und Hexobarbital). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

**Bidirektionale Wechselwirkungen**

***Atazanavir***

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) mit Atazanavir (1-mal täglich 400 mg) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycin-Exposition und zu einer 70 %-igen Reduktion der 14-OH-Clarithromycin-Exposition mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % reduziert werden unter Verabreichung geeigneter Darreichungsformen.

Es soll die Tagesmaximaldosis von 1.000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für Indikationen, die nicht auf Infektionen durch den *M.-avium*-Komplex 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 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 Arzneimittelwechselwirkung. 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 Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

***Saquinavir***

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) und Saquinavir (Weichgelatinekapsel, 3-mal täglich 1.200 mg) 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 Weichgelatinekapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir beobachtet werden. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5 unter „Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin“).

**Wechselwirkungen bei Regimen zur Eradikation von *Helicobacter pylori***

Obwohl die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und Omeprazol bei gleichzeitiger Anwendung erhöht sein können, ist keine Dosisanpassung nötig. Bei den empfohlenen Dosierungen gibt es zwischen Clarithromycin und Lansoprazol keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen. Eine Zunahme der Plasmakonzentration von Clarithromycin kann ebenfalls bei gleichzeitiger Anwendung mit Antazida oder Ranitidin auftreten. Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit relevanten Antibiotika, die bei der *H. pylori*-Eradikationstherapie eingesetzt werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Schwangerschaft*

Daten aus der Anwendung von Clarithromycin während des 1. Trimenons einer begrenzten Anzahl an Schwangerschaften ergaben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte oder andere schädliche Wirkungen auf das Neugeborene. Zurzeit sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Ergebnisse aus Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist unbekannt. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse aus Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen können nachteilige Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden.

Eine Anwendung von Clarithromycin während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

##### *Stillzeit*

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit ist bei Säuglingen nicht nachgewiesen. 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Risiko von Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung, die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor der Patient ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### *a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung von Clarithromycin bei Erwachsenen und Kindern sind Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Beeinträchtigung des Geschmackssinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise von leichter Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein (siehe Punkt b).

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

##### *b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen*

In der folgenden Tabelle wurden alle Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen sämtlicher Clarithromycin-Darreichungsformen (Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit veränderter Freisetzung) berücksichtigt.

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.

Siehe Tabelle auf Seite 7

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

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

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### *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 wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörung, Bauchschmerzen, Durchfall, 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 Harnstoff-Stickstoff-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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### *Symptome einer Intoxikation*

Berichten zufolge sind nach Einnahme großer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Beschwerden zu erwarten. Ein Patient mit anamnestisch bekannten bipolaren Störungen nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin einen verwirrten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.



**Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse:**

<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt*</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
		Cellulitis <sup>1</sup> , Candidosen, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektion <sup>3</sup> , vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
		Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozythämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulozytose, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
		Anaphylaktoide Reaktion <sup>1</sup> , Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
		Anorexie, verringerter Appetit	Hypoglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
	Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität <sup>3</sup>	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume, Manie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust <sup>1</sup> , Dyskinesie <sup>1</sup> , Benommenheit, Somnolenz <sup>6</sup> , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			
		Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverlust
<b>Herzkrankungen</b>			
		Herzstillstand <sup>1</sup> , Vorhofflimmern <sup>1</sup> , QT-Intervallverlängerung im EKG, Extrasystolen <sup>1</sup> , Palpitationen	Torsade de pointes <sup>7</sup> , ventrikuläre Tachykardien <sup>7</sup> , Kammerflimmern
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
	Vasodilatation <sup>1</sup>		Blutungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
		Asthma <sup>1</sup> , Epistaxis <sup>2</sup> , Lungenembolie <sup>1</sup>	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
	Durchfall <sup>9</sup> , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis <sup>1</sup> , gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gastritis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch <sup>4</sup> , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
	abnormaler Leberfunktionstest	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase <sup>4</sup>	Leberfunktionsstörungen <sup>10</sup> , hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
	Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag <sup>3</sup>	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>5</sup> , Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS), Akne, Purpura Henoch-Schoenlein
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
		Muskelspasmen <sup>3</sup> , Steifigkeit des Bewegungsapparats <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,11</sup> , Myopathie, Myasthenia gravis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
		Erhöhter Kreatininspiegel im Blut <sup>1</sup> , erhöhter Ureaspiegel im Blut <sup>1</sup>	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Phlebitis am Injektionsort <sup>1</sup>	Schmerzen am Injektionsort <sup>1</sup> , Entzündung am Injektionsort <sup>1</sup>	Unwohlsein <sup>4</sup> , Pyrexie <sup>3</sup> , Asthenie, Brustschmerzen <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Erschöpfung <sup>4</sup>	
<b>Untersuchungen</b>			
		Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis <sup>1</sup> , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut <sup>4</sup> , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut <sup>4</sup>	Erhöhtes International Normalized Ratio <sup>8</sup> , verlängerte Prothrombinzeit <sup>8</sup> , 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.

<sup>1</sup> UAW nur beim Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet.

<sup>2</sup> UAW nur bei den Retardtabletten berichtet.

<sup>3</sup> UAW nur beim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet.

<sup>4</sup> UAW nur bei den Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung berichtet.

<sup>5,7,8,9,10</sup> siehe Abschnitt 4.4.

<sup>6,11</sup> siehe Abschnitt c.

### Therapie einer Intoxikation

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.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

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

#### Wirkungsweise

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

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S<sub>B</sub>) kommt (sog. MLS<sub>B</sub>-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<sub>B</sub>-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

#### Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

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

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>°</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>°</sup>
<i>Mycobacterium chelonae</i> <sup>°</sup>
<i>Mycobacterium intracellulare</i> <sup>°</sup>
<i>Mycobacterium kansasii</i> <sup>°</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>Ω</sup>

<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>†</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>°</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>§</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>†</sup> Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.

<sup>Ω</sup> Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Clarithromycin ist durch seine Struktur als 6-O-Methylethylerythromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Das Präparat wird nach oraler Gabe vorzugsweise im Dünndarm schnell und gleichmäßig resorbiert.

Aus ethischen Gründen wurden keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Kindern durchgeführt.

Bei der therapeutisch üblichen Tagesdosis von 2-mal 250 mg Clarithromycin werden beim Erwachsenen maximale Serumkonzentrationen von 1 bis 2 µg/ml erzielt, die Serumhalbwertszeiten liegen bei 3–4 Stunden.

Bei Mehrfachgabe von Clarithromycin an Erwachsene (täglich 2-mal 250 mg Clarithromycin) wurden nach Gabe der 5. Dosis (Steady state) folgende pharmakokinetische Parameter ermittelt: für Clarithromycin:  $t_{1/2}$  3,2 h,  $C_{max}$  1,98 µg/ml und AUC-Wert 11,5 µg · h · ml<sup>-1</sup> und für den Hauptmetaboliten 14-OH-Clarithromycin:  $t_{1/2}$  4,9 h,  $C_{max}$  0,67 µg/ml und AUC-Wert 5,33 µg · h · ml<sup>-1</sup>.

Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen liegt bei 52–55 %. Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Bei einer Konzentration von 0,45–4,5 µg Clarithromycin/ml beträgt die Plasmaproteinbindung 72 %. Das Ausmaß der Bindung nimmt mit Zunahme der Plasmakonzentration ab.

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



sprechenden Gewebespiegeln von Erythromycin liegen.

Gewebekonzentrationen von Clarithromycin (*Steady state* nach 2-mal 250 mg bzw. 2-mal 500 mg\*):

	1 Stunde	4 Stunden	12 Stunden
Lunge*	keine Angaben	17,5 mg/kg	3,8 mg/kg
Nasenschleimhaut	4,2 mg/kg	8,3 mg/kg	2,8 mg/kg
Tonsillen	1,8 mg/kg	6,7 mg/kg	2,6 mg/kg

#### Biotransformation/Elimination

Clarithromycin wird extensiv metabolisiert und zwar vor allem über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Moleküls. Die Hydroxylierung an Position C-14 verläuft stereospezifisch. Der Hauptmetabolit im Plasma war das 14-OH-Epimer von Clarithromycin mit Spitzenspiegeln von 0,6 µg/ml nach Dosierungen von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt 5–6 Stunden. Geringe Mengen von Descladinosyl-Clarithromycin wurden im Plasma nur nach der hohen Dosis von 1.200 mg Clarithromycin beobachtet.

Bei gesunden Erwachsenen betrug die Plasmahalbwertszeit von Clarithromycin bei Dosen von täglich 1.000 mg, aufgeteilt in 2 Einzeldosen, 4,5–4,8 Stunden und für 14-OH-Clarithromycin entsprechend 6,9–8,7 Stunden.

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

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

#### Ältere Patienten

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

#### Frühgeborene

In einer pharmakokinetischen Untersuchung an 13 Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (zwischen 618 g und 1.325 g) wurde festgestellt, dass eine sehr große Schwankungsbreite bezüglich der Serumkonzentrationen von Clarithromycin besteht. Bei einer Tagesdosis von 15 mg Clarithromycin/kg KG wurden im *Steady state* maxi-

male Serumkonzentrationen ( $C_{max}$ ) zwischen 0,15 µg/ml und 1,58 µg/ml (im Mittel 0,61 µg/ml) gemessen. Bei einer Tagesdosis von 30 mg Clarithromycin/kg KG betrugen die maximalen Serumkonzentrationen im *Steady state* hingegen zwischen 0,77 µg/ml und 2,4 µg/ml (im Mittel 1,62 µg/ml). Aufgrund dieser Ergebnisse kann bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht eine Dosiserhöhung notwendig sein.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10,2–122 ml/min) ein Anstieg von  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $t_{1/2}$  und AUC beobachtet. Nach 5-tägiger Therapiedauer wurde bei Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz (Clearance 10–29 ml/min) ein  $C_{max}$ -Wert von 8,3 µg/ml beobachtet. Ähnliche Veränderungen zeigten sich für die Kinetik des 14-OH-Metaboliten. Die meisten pharmakokinetischen Parameter weisen eine deutliche Korrelation mit der Kreatinin-Clearance auf (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poloxamer 188  
Povidon K30  
Hypromellose  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.)  
Triethylcitrat  
Glycerolmonostearat  
Polysorbat 80  
Sucrose  
Maltodextrin

Kaliumsorbat (Ph. Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Xanthangummi  
Fruchtpunsch-Trockenaroma, 204264,  
Haarmann & Reimer (natürliche und künstliche Geschmacksstoffe, einschließlich Maltodextrin, Hochdisperses Siliciumdioxid und 3-Hydroxy-2-methylpyran-4-on).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre  
Nach Zubereitung: 14 Tage

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat: Nicht über 25 °C lagern.  
Zubereitete Suspension: Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

**Clarithromycin-ratiopharm® 125 mg/5 ml**  
60-ml-HDPE-Flaschen mit kindersicherem Schraubverschluss und Messlöffel mit Füllungsmarkierungen bei 1,25 ml, 2,5 ml und 5,0 ml.

1 Packung enthält 1 Flasche mit 41,0 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 60 ml gebrauchsfertige Suspension

**Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg/5 ml**  
60-ml- und 120-ml-HDPE-Flaschen mit kindersicherem Schraubverschluss und Messlöffel mit Füllungsmarkierungen bei 1,25 ml, 2,5 ml und 5,0 ml.

1 Packung enthält 1 Flasche mit  
– 41,0 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 60 ml gebrauchsfertige Suspension  
– 68,3 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für 100 ml gebrauchsfertige Suspension

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Flasche bis zur Markierung (Pfeil auf dem Etikett) mit kaltem Wasser füllen, sorgfältig verschließen und kräftig schütteln. Die Flasche stehen lassen, bis sich die Suspension gesetzt hat und der Füllstand erkennbar ist. Dann noch einmal kaltes Wasser bis zum Pfeil einfüllen und die Flasche erneut schütteln.

**Clarithromycin-ratiopharm® 125 mg/5 ml**  
Für die Zubereitung von 60 ml Suspension (entsprechend 41 g Granulat) werden insgesamt 35,4 ml Wasser benötigt.

**Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg/5 ml**  
Für die Zubereitung von  
– 60 ml Suspension (entsprechend 41 g Granulat) werden insgesamt 34,2 ml Wasser benötigt.  
– 100 ml Suspension (entsprechend 68,3 g Granulat) insgesamt 57 ml Wasser benötigt.

Nach Zubereitung mit Wasser wird eine weiße bis beige Suspension erhalten.

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Clarithromycin-ratiopharm® 125 mg/5 ml*  
58899.00.01

*Clarithromycin-ratiopharm® 250 mg/5 ml*  
58899.01.01

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
13. Oktober 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 7. November 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt