

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Clarithromycin AbZ 250 mg Film-tabletten**

**Clarithromycin AbZ 500 mg Film-tabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Clarithromycin AbZ 250 mg Film-tabletten**

Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

**Clarithromycin AbZ 500 mg Film-tabletten**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

**Clarithromycin AbZ 250 mg Film-tabletten**

Jede Filmtablette enthält 0,30 Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102) und 0,008 mg Allurarot-Aluminiumsalz (E 129).

**Clarithromycin AbZ 500 mg Film-tabletten**

Jede Filmtablette enthält 0,14 Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102) und 0,001 mg Allurarot-Aluminiumsalz (E 129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Clarithromycin AbZ 250 mg Film-tabletten:**

Gelbe, ovale Filmtablette mit der Prägung „93“ auf der einen Seite und „7157“ auf der anderen Seite.

**Clarithromycin AbZ 500 mg Film-tabletten:**

Hellgelbe, ovale Filmtablette mit der Prägung „93“ auf der einen Seite und „7158“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist indiziert zur Behandlung folgender, durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien verursachter, akuter und chronischer bakterieller Infektionen:

- Infektionen des oberen Respirationstraktes, wie Pharyngitis und Sinusitis
- Infektionen des unteren Respirationstraktes, wie akute neuerliche Verschlimmerung chronischer Bronchitis und ambulant erworbener Pneumonie
- Leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes

In geeigneter Kombination mit antibakteriellen therapeutischen Regimen und einem geeignetem Ulcustherapeutikum zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit *H. pylori*-assoziierten Ulzera. Siehe Abschnitt 4.2.

Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Clarithromycin ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und muss in jedem Fall durch den behandelnden Arzt festgelegt werden.

Es stehen Filmtabletten mit 250 mg und 500 mg zur Verfügung.

#### Dosierung

#### Erwachsene und Jugendliche

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 250 mg.

Bei schweren Infektionen kann die Dosis bis auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden.

Bei Infektionen des Respirationstraktes bleibt Penicillin aufgrund der hohen Anzahl an Resistenzen einiger Krankheitserreger (z. B. *S. pneumoniae*) das Antibiotikum der ersten Wahl. Clarithromycin kann bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder wenn Penicillin aus anderen Gründen nicht eingesetzt werden kann, angewendet werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### Kinder und Jugendliche

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

Clarithromycin Filmtabletten sind nicht für Kinder unter 12 Jahren und einem Körpergewicht von weniger als 30 kg geeignet. Für diese Patienten sind andere Darreichungsformen besser geeignet.

##### Ältere Patienten

Es gilt die für Erwachsene übliche Dosierung.

#### Eradikation von *H. pylori* bei Erwachsenen

Bei Patienten mit peptischen Ulzera infolge einer Infektion mit *H. pylori* kann Clarithromycin in einer Dosierung von zweimal täglich 500 mg in Kombination mit einer anderen geeigneten antimikrobiellen Behandlung und Protonenpumpenhemmern angewendet werden.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte vorgenommen werden, z. B. einmal täglich 250 mg oder bei schweren Infektionen zweimal täglich 250 mg. Bei diesen Patienten sollte die Dauer der Behandlung 14 Tage nicht überschreiten.

#### Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung mit Clarithromycin ist abhängig vom klinischen Bild des Patienten und sollte in jedem Fall durch den behandelnden Arzt festgelegt werden.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6–14 Tage

- Die Behandlung sollte nach Abklingen der Symptome mindestens noch 2 Tage weitergeführt werden
- Bei Infektionen, die durch *Streptococcus pyogenes* (Beta-haemolisierende Streptokokken der Gruppe A) hervorgerufen werden, sollte die Behandlung mindestens 10 Tage betragen.

Eine Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori*, z. B. mit zweimal täglich 500 mg Clarithromycin (2 Filmtabletten mit 250 mg oder 1 Filmtablette mit 500 mg) in Kombination mit zweimal täglich 1.000 mg Amoxicillin und zweimal täglich 20 mg Omeprazol, sollte über 7 Tage erfolgen.

#### Art der Anwendung

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann
- Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin mit einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes ausgelöst werden können (siehe Abschnitt 4.5).
- Hypokaliämie (Risiko einer QT-Verlängerung)
- Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) eingenommen werden, die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit QT-Verlängerung und ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade-de-pointes-Tachykardie in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Schwere Leberinsuffizienz in Kombination mit einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung
- Gleichzeitige Einnahme mit Ticagrelor oder Ranolazin
- Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren darf Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin einnehmen, eingesetzt werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte Clarithromycin schwangeren Frauen – vor allem während der ersten drei Schwangerschaftsmonate – nicht ohne sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung verschreiben (siehe Abschnitt 4.6).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Daher ist bei der Anwendung von Clarithromycin an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von Clarithromycin an Patienten mit mäßiger bis

schwerer Nierenfunktionsstörung ist ebenfalls Vorsicht geboten.

Es liegen Berichte zu Fällen mit tödlichem Leberversagen vor (siehe Abschnitt 4.8). Manche Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen andere hepatotoxische Arzneimittel ein. Patienten sind anzuhalten, die Behandlung abbrechen und bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Lebererkrankung, wie Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder Druckempfindlichkeit im Oberbauch, einen Arzt aufzusuchen.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Antibiotika sollte bei schlechter Nierenfunktion die Dosis von Clarithromycin, abhängig von der Schwere der Funktionsstörung, entsprechend verringert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer Einschränkung der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.

Eine Antibiotikabehandlung, wie z.B. mit Clarithromycin, bei einer *H.-pylori*-Infektion kann zu einer Selektion substanz-resistenter Organismen führen.

Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Lincomycin oder Clindamycin können auch überempfindlich gegenüber Clarithromycin sein. Daher ist bei der Verschreibung von Clarithromycin bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Ebenfalls ist auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika sowie zwischen Clarithromycin und Lincomycin oder Clindamycin zu achten.

Eine verlängerte Anwendung von Clarithromycin kann, wie auch bei anderen Antibiotika, zu Superinfektionen durch unempfindliche Erreger führen. Im Falle einer Superinfektion sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Das Auftreten einer pseudomembranösen Colitis, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann, wurde nahezu bei allen Antibiotika, einschließlich Makroliden, berichtet. Im Zusammenhang mit der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, wurde über eine durch *Clostridium difficile* induzierte Diarrhoe (CDAD) berichtet, deren Schweregrad von leichter Diarrhoe bis zur letalen Colitis reichen kann. Eine Behandlung mit Antibiotika beeinflusst die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. Bei Auftreten von Diarrhoe nach Anwendung von Antibiotika sollte bei allen Patienten eine CDAD in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamneseerhebung ist notwendig, da Berichte von CDAD-Fällen vorliegen, welche mehr als zwei Monate nach einer Antibiotika-Verabreichung auftraten. Daher sollte ungeachtet der Indikationsstellung ein Abbruch der Behandlung mit Clarithromycin erwogen, eine mikrobielle Untersuchung durchgeführt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Peristaltikhemmende Arzneimittel sind zu vermeiden.

Wie auch von anderen Makroliden bekannt ist, kann Clarithromycin eine erneute Verschlimmerung oder Verstärkung von Myasthenia gravis hervorrufen und sollte daher mit Vorsicht bei Patienten mit Myasthenia gravis angewendet werden.

Nach der Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin vor allem bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz über eine Colchicinintoxikation berichtet. Bei einigen dieser Patienten wurden Todesfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Verabreichung von Colchicin und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen, wie Triazolam und Midazolam, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, vor allem mit Aminoglykosiden, ist Vorsicht geboten. Während und im Anschluss an die Behandlung sollten Gleichgewichtssinn und Hörfähigkeit kontrolliert werden.

Aufgrund des Risikos einer Verlängerung der QT-Zeit sollte Clarithromycin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge/min) oder bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern können, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Clarithromycin darf von Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener Verlängerung der QT-Zeit oder mit anamnestisch bekannten ventrikulären Arrhythmien nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Pneumonie**

Angeichts der sich abzeichnenden Resistenzbildung von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide, ist die Durchführung von Sensitivitätstests bei der Verschreibung von Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie wichtig. Bei nosokomialer Pneumonie sollte Clarithromycin zusammen mit weiteren geeigneten Antibiotika verabreicht werden.

#### **Haut- und Weichteilinfektionen leichten bis mittelschweren Schweregrades**

Diese Infektionen werden meist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegen Makrolide sein können. Aus diesem Grund ist die Durchführung von Sensitivitätstests von Bedeutung. Falls Betalaktam-Antibiotika nicht eingesetzt werden können (z. B. aufgrund einer Allergie), stellen anderen Antibiotika, wie Clindamycin, eventuell das Arzneimittel der ersten Wahl dar. Derzeit wird Makroliden nur eine Rolle bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen, wie beispielsweise bei durch *Corynebacterium minutissimum* verursachten Infektionen, Akne vulgaris und Erysipel sowie in Fällen, in denen kein Penicillin eingesetzt werden kann, zugeschrieben.

Bei Auftreten von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer

epidermaler Nekrolyse, sollte die Behandlung mit Clarithromycin sofort abgebrochen und dringend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Clarithromycin sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln, die das Cytochrom-Enzym CYP3A4 induzieren (siehe Abschnitt 4.5), verabreicht wird.

Clarithromycin hemmt das Enzym CYP3A4. Eine gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die in großem Ausmaß durch dieses Enzym metabolisiert werden, sollte auf Situationen beschränkt werden, in denen dies eindeutig angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

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

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen. Die Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden. In Fällen in denen eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Orale Antidiabetika/Insulin**

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

#### **Orale Antikoagulanzen**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Warfarin besteht die Gefahr schwerwiegender Blutungen und eines drastischen Anstiegs der International Normalised Ratio (INR) sowie einer Verlängerung der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Unter gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin und oralen Antikoagulanzen sollten die INR und Prothrombinzeit häufig kontrolliert werden.

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin und Allurarot, die allergieartige Reaktionen hervorrufen können.

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

**Die Anwendung folgender Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerer Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert**

#### **Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin**

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Clarithromycin und Cisaprid wurde über eine Erhöhung der Cisaprid-Spiegel

berichtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung und Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade-de-pointes-Tachykardie, führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3). Berichten zufolge kam es unter Makroliden zu einer Veränderung des Metabolismus von Terfenadin und in der Folge zu erhöhten Spiegeln von Terfenadin, was gelegentlich mit Arrhythmien, wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade-de-pointes-Tachykardie, in Zusammenhang gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie bei 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Serumspiegels des sauren Metaboliten von Terfenadin und zur Verlängerung des QT-Intervalls, was aber keine klinisch nachweisbaren Auswirkungen hatte. Ähnliche Wirkungen wurden unter gleichzeitiger Verabreichung mit Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

#### **Ergotamin/Dihydroergotamin**

Berichte nach der Markteinführung weisen darauf hin, dass die Kombinationstherapie mit Clarithromycin und Ergotamin sowie mit Clarithromycin und Dihydroergotamin mit akuter Ergotamintoxizität, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, einhergeht. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und diesen Wirkstoffen 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 eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und diesen Statinen erhielten. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss eine Therapie mit Lovastatin und Simvastatin während des Behandlungszeitraumes ausgesetzt werden.

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

#### **Wirkung anderer Arzneimittel auf Clarithromycin Filmtabletten**

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren.

Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da diese aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein können (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. Clarithromycin wird durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Daher können starke Inhibitoren dieses Enzyms die Verstoffwechselung von Clarithromycin hemmen, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Clarithromycin führt.

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Serumkonzentration von Clarithromycin beeinflussen. Eine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin oder eine alternative Behandlung ist gegebenenfalls erforderlich.

#### **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, wohingegen die Plasmaspiegel des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöht werden. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien verschieden ist, kann der erwünschte Therapieerfolg durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

#### **Etravirin**

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

#### **Fluconazol**

Durch die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol 200 mg täglich mit Clarithromycin 500 mg zweimal täglich wurden bei 21 gesunden Probanden die mittlere Minimalkonzentration von Clarithromycin im Steady state ( $C_{min}$ ) um 33 % und die Fläche unter der Kurve (AUC) um 18 % erhöht. Die Steady-state-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Eine Dosisanpassung von Clarithromycin ist nicht notwendig.

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Antaziden oder Ranitidin können erhöhte Plasmakonzentrationen von Clarithromycin auftreten. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### **Ritonavir**

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Gabe von 200 mg Ritonavir alle 8 Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden in einer deutlichen Hemmung des Clarithromycin-Metabolismus resultiert. Die maximale Konzentration von Clarithromycin ( $C_{max}$ ) stieg um 31 %, die minimale Konzentration ( $C_{min}$ ) von Clarithromycin stieg um 182 % und die AUC stieg um 77 % bei der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir. Eine im Wesentlichen vollständige Inhibierung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde beobachtet. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Jedoch sollen die folgenden Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 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 von < 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75 % verringert werden. Clarithromycin-Dosierungen von > 1 g/Tag sollen nicht gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion erwogen werden, bei denen Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit anderen HIV-Protease-Hemmern, einschließlich Atazanavir und Saquinavir (siehe Abschnitt unten „Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen“), verabreicht wird.

#### **Die Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel**

##### **CYP3A-basierte Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin – einem bekannten CYP3A-Hemmer – und Arzneimitteln, die primär über CYP3A verstoffwechselt werden, kann unter Umständen zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen wie auch der unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation führen kann. Clarithromycin ist bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche ein bekanntes Substrat für das Enzym CYP3A sind, mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z. B. Carbamazepin) aufweist und/oder das Substrat sehr stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, sind gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht zu ziehen, und – sofern möglich – die Serumkonzentrationen der Arzneimittel, die primär über CYP3A verstoffwechselt werden, zu überwachen.

Von den folgenden Arzneimitteln bzw. Arzneimittelklassen ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie durch dasselbe CYP3A-Isoenzym verstoffwechselt werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotaminalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikogulanzen (z. B. Warfarin, siehe Abschnitt 4.4).



Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Zu Arzneimitteln mit Wechselwirkungen aufgrund ähnlicher Mechanismen, die von anderen Isoenzymen innerhalb des Cytochrom-P450-Systems verstoffwechselt werden, gehören Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

#### Antiarrhythmika

Nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid wurde über Torsade-de-pointes-Tachykardie berichtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Unter Behandlung mit Clarithromycin sollten die Serumkonzentrationen von Chinidin und Disopyramid überwacht werden.

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

#### Orale Antidiabetika/Insulin

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

#### Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde gemeinsam mit Omeprazol (40 mg täglich) bei gesunden erwachsenen Probanden verabreicht. Die *Steady-state*-Plasmakonzentrationen von Omeprazol wurden durch die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin erhöht (Erhöhung der  $C_{max}$  um 30 %, Anstieg der  $AUC_{0-24}$  um 89 % und Verlängerung der  $t_{1/2}$  um 34 %). Der durchschnittliche gastrische pH-Wert über 24 Stunden lag nach alleiniger Omeprazol-Verabreichung bei 5,2 und nach kombinierter Anwendung mit Clarithromycin bei 5,7.

#### Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

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

#### Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien weisen darauf hin, dass es nach Verabreichung eines dieser Arzneimittel in Kombination mit Clarithromycin zu einem mäßigen, aber statistisch signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Anstieg der Serumkonzentrationen von Theophyllin und Carbamazepin kam. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

#### Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung für Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Populationsuntergruppe ohne CYP2D6 verläuft der gefundene Metabolisierungsweg allerdings über CYP3A. In dieser Populationsuntergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern kann eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung in Anwesenheit von CYP3A-Hemmern, wie z. B. Clarithromycin, notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam nach intravenöser Gabe um das 2,7-Fache und nach oraler Gabe um das 7-Fache an. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, muss der Patient engmaschig überwacht werden, damit die Dosierung angepasst werden kann. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, deren Elimination nicht von CYP3A abhängig ist (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam über Arzneimittelwechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrung) berichtet. Eine Beobachtung des Patienten auf vermehrte pharmakologische Effekte im ZNS wird empfohlen.

#### Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Clarithromycin und Ciclosporin oder Tacrolimus führte zu einem mehr als doppelten Anstieg der  $C_{min}$ -Spiegel sowohl von Ciclosporin als auch von Tacrolimus. Ähnliche Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Wird eine Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits einen dieser immunsuppressiven Wirkstoffe erhalten, begonnen, müssen die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus engmaschig kontrolliert werden und die Dosen, wenn notwendig, verringert werden. Wenn Clarithromycin bei diesen Patienten wieder abgesetzt wird, ist erneut eine engmaschige Kontrolle der Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus notwendig, um eine geeignete Dosierung festzulegen.

#### Warfarin

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

#### Andere Arzneimittelwechselwirkungen

##### Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit anderen

ototoxischen Medikamenten, besonders Aminoglykoside (siehe Abschnitt 4.4).

#### Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A sowie für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp). Clarithromycin und andere Makrolide hemmen bekannterweise CYP3A und P-gp. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von P-gp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer gesteigerten Exposition gegenüber Colchicin führen. Patienten sollten bezüglich klinischer Symptome einer Colchicintoxikation beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Digoxin

Digoxin ist vermutlich ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp). Clarithromycin ist ein bekannter Hemmer des P-gp. Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Clarithromycin kann die Hemmung von P-gp zu einer erhöhten Digoxinexposition führen. Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurde bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten, von erhöhten Digoxin-Serumkonzentrationen berichtet. Bei einigen Patienten wurden klinische Symptome ähnlich einer Digoxinintoxikation festgestellt, einschließlich möglicherweise letaler Arrhythmien. Bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten, sollten die Digoxin-Serumkonzentrationen sorgfältig überwacht werden.

#### Zidovudin

Die kombinierte orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin bei erwachsenen HIV-Patienten kann eine verminderte *Steady-state*-Konzentration von Zidovudin zur Folge haben. Clarithromycin scheint die Resorption von gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin zu beeinträchtigen. Diese Wechselwirkung kann durch eine gestaffelte Einnahme von Clarithromycin und Zidovudin im Abstand von 4 Stunden weitgehend vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, die Clarithromycin-Suspension zusammen mit Zidovudin oder Didanosin einnehmen, nicht aufzutreten. Bei Verabreichung von Clarithromycin als intravenöse Infusion ist das Auftreten dieser Wechselwirkung unwahrscheinlich.

#### Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen und Publikationen über Wechselwirkungen von CYP3A-Hemmern, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, welche nach derzeitigem Kenntnisstand nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Phenytoin und Valproat). Wenn diese Arzneimittel gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden, empfiehlt sich die Bestimmung von Serumspiegeln. Erhöhte Serumkonzentrationen wurden berichtet.

#### Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

##### Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind CYP3A-Substrate und -Hemmer und es liegen Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung vor. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Atazanavir (400 mg

1-mal täglich) 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 mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis unter Verwendung einer entsprechenden Formulierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Clarithromycin-Dosen von mehr als 1000 mg pro Tag sollten nicht zusammen mit Proteasehemmern verabreicht werden.

#### Calciumkanalblocker

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

#### Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind CYP3A-Substrate und -Hemmer und führen zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung: Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

#### Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind CYP3A-Substrate und -Hemmer und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapsel, 1.200 mg 3-mal täglich) bei 12 gesunden Probanden resultierte in *Steady-state*-AUC- und  $C_{max}$ -Werten von Saquinavir, die um 177 % bzw. 187 % höher waren als unter alleiniger Gabe von Saquinavir. Die Werte für die AUC und  $C_{max}$  von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als unter alleiniger Gabe von Clarithromycin. Werden beide Arzneimittel eine begrenzte Zeit in den untersuchten Dosierungen und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen, ist keine Dosisanpassung notwendig. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Hartgelatinekapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die unter Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir zu beobachten sind. Wird Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht, ist die mögliche

Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin zur Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse von Studien mit Mäusen, Ratten, Hasen und Affen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin zur Anwendung während der Stillzeit ist nicht nachgewiesen. Clarithromycin wird mit der Muttermilch ausgeschieden. Daher können Diarrhöen und Pilzinfektionen der Mucosa beim gestillten Säugling auftreten, so dass es notwendig werden kann, das Stillen abubrechen. Die Möglichkeit des Entstehens einer Allergie sollte in Betracht gezogen werden. Bei der Behandlung sollte der Nutzen für die Mutter gegenüber dem möglichen Risiko für den Säugling 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

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und üblichen unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit einer Clarithromycintherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen sind abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Dysgeusie. Diese unerwünschten Wirkungen sind gewöhnlich leicht und decken sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolid-Antibiotika (siehe „Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen“). Hinsichtlich der Inzidenz dieser gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen gab es in klinischen Studien keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Patientenpopulation mit und ohne vorbestehenden mykobakteriellen Infektionen.

#### Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Die nachstehende Auflistung bildet die unerwünschten Wirkungen ab, die in klinischen Studien und im Rahmen der Anwendung nach der Markteinführung von Clarithromycin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension, Pulver zur Herstellung einer Injektions-

lösung, langsam freisetzenden Tabletten und Tabletten mit veränderter Freisetzung berichtet wurden.

Die Wirkungen, für die zumindest ein möglicher Kausalzusammenhang mit Clarithromycin besteht, werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt und sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (unerwünschte Wirkungen aus der Anwendung nach der Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, sofern die Schwere bemessen werden konnte.

Siehe Tabelle auf Seite 6

#### Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Gefäßpunktionsstelle und Entzündungen an der Injektionsstelle bei der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin. In sehr seltenen Fällen wurde über Leberversagen mit letalem Ausgang berichtet und meist mit einer schweren Grundkrankheit und/oder einer Begleitmedikation in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4). Diarrhoe sollte besonders beachtet werden, da bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, über eine durch *Clostridium difficile* induzierte Diarrhoe (CDAD) berichtet wurde, deren Schweregrad von leichter Diarrhoe bis zur letalen Colitis reichen kann (siehe Abschnitt 4.4). Bei Auftreten von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, sollte die Clarithromycintherapie sofort abgebrochen und dringend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wie unter anderen Makroliden wurde unter Clarithromycin in seltenen Fällen über QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsade-de-pointes-Tachykardie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Das Auftreten einer pseudomembranösen Colitis, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann, wurde bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten, die nach Verabreichung von Antibiotika eine Diarrhoe entwickeln, zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin vor allem bei älteren Patienten und/oder Patienten mit Niereninsuffizienz über eine Colchicinintoxikation berichtet, darunter auch Fälle mit letalem Ausgang (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es liegen Berichte zu seltenen Fällen mit Hypoglykämie vor; bei einigen Patienten

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis <sup>1</sup> , Candidiasis, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektion <sup>3</sup> , Vaginalinfektion		Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozythämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>		Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems <sup>5</sup>			Anaphylaktoide Reaktionen <sup>1</sup> , Überempfindlichkeit		anaphylaktische Reaktionen, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitlosigkeit, verminderter Appetit		Hypoglykämie <sup>6</sup>
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst, Nervosität <sup>3</sup> , Kreischen <sup>3</sup>		Psychosen, Verwirrung, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacks- veränderung	Bewusstlosigkeit <sup>1</sup> , Dyskinesie <sup>1</sup> , Schwindelgefühl, Somnolenz <sup>7</sup> , Zittern	Parästhesien	Krampfanfall, Ageusie, Parosmie, Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Hörbeeinträchti- gung, Tinnitus		Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand <sup>1</sup> , Herzflimmern <sup>1</sup> , QT-Verlängerung <sup>8</sup> im Elektrokardiogramm, Extrasystolen <sup>1</sup> , Palpitationen		Torsade de pointes <sup>8</sup> , ventrikuläre Tachykardie <sup>8</sup>
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation <sup>1</sup>			Blutung <sup>9</sup>
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma <sup>1</sup> , Nasenbluten <sup>2</sup> , Lungenembolie <sup>1</sup>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe <sup>10</sup> , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Schmerzen im Abdominalbereich	Ösophagitis <sup>1</sup> , gastroösopha- geale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gastri- tis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, aufgetriebenes Abdomen <sup>4</sup> , Verstopfung, Mundtrockenheit, Ruktuation, Flatulenz		Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnorme Leber- funktionswerte	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , An- stieg der Alanin-Aminotransfe- rase, Anstieg der Aspartat- Aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase <sup>4</sup>		Leberversagen <sup>11</sup> , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Blasige Hautentzündung <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulo- papulöser Hautausschlag <sup>3</sup>		Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>5</sup> , Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe <sup>3</sup> , Muskel- Skelett-Steifigkeit <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup> , Arthralgie		Rhabdomyolyse <sup>2,12</sup> , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Anstieg des Kreatinins im Blut <sup>1</sup> , Anstieg des Stickstoffs im Blut <sup>1</sup>		Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektions- stelle <sup>1</sup>	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Entzündung an der Injektionsstelle <sup>1</sup>	Krankheitsgefühl <sup>4</sup> , Fieber <sup>3</sup> , Asthenie, Schmerzen im Brustkorb <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Müdigkeit <sup>4</sup>		
Untersuchungen			Abnormales Albumin-Globulin- Verhältnis <sup>1</sup> , Anstieg der alkali- schen Phosphatase im Blut <sup>4</sup> , Anstieg der Laktatdehydro- genase im Blut <sup>4</sup>		Anstieg der International Normalised Ratio <sup>9</sup> , verlängerte Prothrombinzeit <sup>9</sup> , abnorme Urinfärbung

<sup>1</sup> Nebenwirkungen nur bei Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet

<sup>2</sup> Nebenwirkungen nur bei der Formulierung langsam freisetzende Tabletten berichtet

<sup>3</sup> Nebenwirkungen nur bei der Formulierung Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet

<sup>4</sup> Nebenwirkungen nur bei der Formulierung sofort freisetzende Tablette berichtet

<sup>5, 8, 10, 11, 12</sup> siehe „Zusammenfassung des Sicherheitsprofils“

<sup>6, 7, 9</sup> siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“



trat diese unter gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam über Arzneimittelwechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrung) berichtet. Eine Beobachtung des Patienten auf vermehrte pharmakologische Effekte im ZNS wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wird Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht, besteht die Gefahr von schwerwiegenden Blutungen und eines starken Anstiegs der INR sowie einer Verlängerung der Prothrombinzeit. Unter gleichzeitiger Therapie mit Clarithromycin und oralen Antikoagulanzen sollten die INR und Prothrombinzeit häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

In seltenen Fällen wurde über langsam freisetzende Clarithromycin-Tabletten im Stuhl berichtet; viele dieser Fälle traten bei Patienten mit anatomisch bedingten (einschließlich Ileostomie oder Colostomie) oder funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen bei verkürzter Magen-Darm-Passage-Zeit auf. In verschiedenen Berichten werden Tablettenrückstände im Zusammenhang mit Diarrhoe beschrieben. Es wird empfohlen, dass Patienten, bei denen Tablettenrückstände im Stuhl gefunden werden, auf eine andere Darreichungsform von Clarithromycin (z. B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden, wenn sich der Zustand des Patienten nicht bessert.

Besondere Patientengruppe: unerwünschte Wirkungen bei immunkompromittierten Patienten (siehe Abschnitt „Andere besondere Patientengruppen“)

### Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit pädiatrischer Clarithromycin-Suspension wurden bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Daher sollte bei Kindern unter 12 Jahren pädiatrische Clarithromycin-Suspension verwendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Empfehlung eines Dosierungsschemas zur Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten im Alter von unter 18 Jahren vor.

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

### Andere besondere Patientengruppen

#### Immunkompromittierte Patienten

Bei AIDS-Kranken und anderen immunkompromittierten Patienten, die aufgrund mykobakterieller Infektionen langfristig mit höheren Dosen von Clarithromycin behandelt wurden, war es häufig schwierig, möglicherweise in Zusammenhang mit der Verabreichung von Clarithromycin stehende unerwünschte Ereignisse von den zugrundeliegenden Anzeichen der durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV) bedingten Erkrankung oder interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei Erwachsenen waren die von Patienten am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter einer Gesamttagesdosis

von 1.000 mg und 2.000 mg Clarithromycin: Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Hautausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Anstieg der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere mit geringer Häufigkeit vorkommende Ereignisse waren Dyspnoe, Insomnie und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei Patienten, die mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelt worden waren, vergleichbar, aber bei mit 4.000 mg Clarithromycin behandelten Patienten im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal höher.

Bei diesen immunkompromittierten Patienten wurde eine Beurteilung der Laborwerte nur für extrem hohe oder niedrige Laborwerte durchgeführt, d. h. von der Untergrenze bzw. Obergrenze des jeweiligen Tests sehr stark abweichende Werte. Auf Basis dieser Kriterien wiesen etwa 2 % bis 3 % dieser Patienten, die 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, sehr stark erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel auf sowie abnorm erniedrigte Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. Ein geringerer Prozentsatz an Patienten in diesen zwei Dosisgruppen wies ebenfalls erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Spiegel auf. Die Häufigkeit abnormer Werte bei allen Parametern außer der Leukozytenzahl war bei Patienten, die täglich 4.000 mg erhielten, geringfügig höher.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

Berichten zu Folge sind nach Anwendung großer Mengen von Clarithromycin gastrointestinale Beschwerden zu erwarten. Überdosierungssymptome entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Ein Patient mit bipolaren Störungen in der Vorgeschichte, der 8 g Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

#### Behandlung

Es gibt kein spezielles Antidot bei Überdosierungen. Wie auch bei anderen Makroliden wird nicht erwartet, dass die Clarithromycin-Serumspiegel durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse merklich beeinflusst werden. Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten, sollten durch eine rasche Entfernung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff und entsprechende unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Schwere akute allergische Reaktionen, wie z. B. anaphylaktischer Schock, können sehr selten auftreten. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion

muss die Behandlung mit Clarithromycin abgebrochen werden und sofort die notwendigen Maßnahmen eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Makrolide

ATC-Code J01FA09

#### Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Derivat von Erythromycin A. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinbiosynthese. Es ist sehr wirksam gegen ein breites Spektrum von aeroben und anaeroben gram-positiven und gram-negativen Erreger. Die minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Clarithromycin ist generell zweifach niedriger als die MHK von Erythromycin.

Ebenfalls antibakteriell wirksam ist der 14-Hydroxy-Metabolit des Clarithromycins. Die MHK dieses Metaboliten ist gegenüber der MHK der Ausgangsverbindung gleich oder zweimal höher. Eine Ausnahme bildet *H. influenzae*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit zweimal aktiver ist als die Ausgangsverbindung.

#### Resistenzmechanismus

Resistenzmechanismen gegen Makrolidantibiotika beruhen auf Veränderungen der Bindungsstelle des Antibiotikums oder der Antibiotikamodifikation und/oder dem aktiven Efflux des Antibiotikums. Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt oder induziert werden oder ist bereits vorhanden. Bakterien, die gegenüber Makroliden resistent sind, produzieren Enzyme, die zu einer Methylierung des Rest-Adenins der ribosomalen RNA führen und somit die Bindung des Antibiotikums an das Ribosom verhindern. Makrolidresistente Erreger zeigen aufgrund der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle generell eine Kreuzresistenz gegen Lincosamide und Streptogramin B. Clarithromycin gehört zudem zu den starken Induktoren dieses Enzyms.

Zusätzlich verfügen Makrolide über bakteriostatische Eigenschaften, indem sie die Peptidyltransferase der Ribosomen hemmen.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin.

Methicillin-resistente Staphylokokken und Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* sind gegenüber Makroliden, wie Clarithromycin, resistent.

#### Grenzwerte (Breakpoints)

Entsprechend der NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards) wurden 2003 die Grenzwerte für Clarithromycin wie folgt festgelegt:

- *Staphylococcus* spp.: ≤ 2 µg/ml empfindlich, ≥ 8 µg/ml resistent
- *Haemophilus* spp.: ≤ 8 µg/ml empfindlich

- *Streptococcus* spp., einschließlich *S. pneumoniae*:  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$  empfindlich,  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$  resistent

#### Empfindlichkeit

Die Verbreitung einer erworbenen Resistenz kann bei ausgewählten Spezies geographisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen über die Resistenzlage sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn notwendig, ist der Rat eines Experten einzuholen, wenn die örtliche Resistenz so weit fortgeschritten ist, dass der Nutzen des Arzneimittels wenigstens bei einigen Infektionsarten fraglich ist.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Clarithromycin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe am Ende dieser Fachinformation

Üblicherweise empfindliche Spezies (d. h. Resistenz < 10 % in allen EU-Mitgliedsstaaten)
<b>Aerobe, Gram-positive Bakterien</b>
<i>Streptococcus</i> Gruppe A
<i>Streptococcus</i> Gruppe B
<i>Streptococcus</i> Gruppe C,F,G
<b>Aerobe, Gram-negative Bakterien</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella</i> spp.
<b>Anaerobe Bakterien</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Clostridium</i> spp., andere als <i>C. difficile</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<b>Andere Bakterien</b>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können (d. h. Resistenz <math>\geq 10\%</math> in mindestens einem EU-Mitgliedsstaat)</b>
<b>Aerobe, Gram-positive Bakterien</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-empfindlich
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<b>Aerobe, Gram-negative Bakterien</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe, Gram-positive Bakterien</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-resistent oder Erythromycin-resistent

#### Andere Bakterien

*Mycobacterium tuberculosis*

\* Anmerkungen bezüglich der Resistenzen, siehe unter „Resistenzmechanismus“

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Clarithromycin wird schnell und gut aus dem Magen-Darm-Trakt, hauptsächlich im Zwölffingerdarm, aufgenommen, aber unterliegt einem starken First-pass-Metabolismus nach oraler Verabreichung. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250-mg-Clarithromycin-Filmtablette liegt bei ungefähr 50 %. Nahrung führt zu einer leichten Verzögerung der Resorption, hat aber keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit. Daher können Clarithromycin-Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Aufgrund seiner chemischen Struktur als 6-O-Methylethylthromycin wird Clarithromycin nicht durch die Magensäure angegriffen. Spitzenplasmakonzentrationen von  $1-2 \mu\text{g/ml}$  wurden bei Erwachsenen nach oraler Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht. Nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin betrug die Plasmaspitzenkonzentration  $2,8 \mu\text{g/ml}$ .

Nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreichte der aktive 14-Hydroxy-Metabolit Plasmaspitzenkonzentrationen von  $0,6 \mu\text{g/ml}$ . Steady state wurde innerhalb von 2 Tagen nach der Dosisverabreichung erreicht.

#### Verteilung

Clarithromycin geht schnell in die unterschiedlichen Flüssigkeitsräume über, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200–400 Litern. Clarithromycin erreicht in einigen Geweben Konzentrationen, die die Plasmaspiegel um ein Mehrfaches übersteigen. Erhöhte Spiegel wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin durchdringt auch die Magenschleimhaut.

Bei therapeutischen Spiegeln ist Clarithromycin zu 80 % an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation und Ausscheidung

Clarithromycin wird schnell und vollständig in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierung besteht hauptsächlich in N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifischer Hydroxylierung an C-14.

Das pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin ist nicht linear aufgrund der Sättigung der Metabolisierung in der Leber bei hohen Dosen. Die Eliminationshalbwertszeit stieg 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 zwischen 5–6 Stunden nach Verabreichung von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich.

Nach oraler Verabreichung von radioaktivem Clarithromycin wurden 70–80 % der Radioaktivität im Fäeces wieder gefunden. Ungefähr 20–30 % des Clarithromycins werden unverändert als aktive Substanz im

Urin ausgeschieden. Bei Dosiserhöhung steigt diese Verteilung an. Bei Nierenfunktionsstörungen steigt die Plasmakonzentration von Clarithromycin an, wenn die Dosis nicht verringert wird.

Die gesamte Plasma-Clearance lag bei ca. 700 ml/min, bei einer renalen Clearance von ca. 170 ml/min.

#### Spezielle Patientengruppen

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 4-wöchigen Tierstudien wurde nachgewiesen, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies wurden die ersten Anzeichen einer Toxizität in der Leber beobachtet; bei Hunden und Affen traten dort innerhalb von 14 Tagen Läsionen auf. Die Plasmaspiegel, die mit dieser Toxizität korreliert waren, sind nicht genau bekannt, liegen aber eindeutig höher als die beim Menschen in der empfohlenen Dosierung erreichten.

Es wurden keine mutagenen Auswirkungen in *In-vitro*- oder *In-vivo*-Studien mit Clarithromycin nachgewiesen.

Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten, dass die Verabreichung von Clarithromycin in Dosen, die 2-fach über der klinischen Dosis für Hasen (i. v.) und 10-fach über der klinischen Dosis von Affen (p. o.) lagen, zu einem erhöhten Auftreten von spontanen Fehlgeburten führte. Diese Dosen ähnelten maternal toxischen Dosen. Bei Studien an Ratten wurden keine Embryotoxizität oder Teratogenität nachgewiesen. Es wurden jedoch kardiovaskuläre Veränderungen bei Ratten, die mit 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, festgestellt. Bei Mäusen traten bei der 70-fachen klinischen Dosierung Gaumenspalten in unterschiedlicher Inzidenz (3–30 %) auf.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon (K30)  
Magnesiumhydroxid  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Stearinsäure (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400  
Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102)  
Allurarot-Aluminiumsalz (E 129)  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)  
Vanillin

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre



#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß opake PVC oder PVC/PVdC Aluminiumblisterpackung

**Clarithromycin AbZ 250 mg Filmtabletten**

Packungen mit 10, 12 und 20 Filmtabletten

**Clarithromycin AbZ 500 mg Filmtabletten**

Packung mit 14 Filmtabletten

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

**AbZ-Pharma GmbH**  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

**Clarithromycin AbZ 250 mg Filmtabletten**  
63745.00.00

**Clarithromycin AbZ 500 mg Filmtabletten**  
63746.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. Februar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
21. Oktober 2010

#### 10. STAND DER INFORMATION

September 2015

#### 11. VERSCHREIBUNGSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Januar 2015) finden Sie in der folgenden Tabelle:**

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>Chlamydophila 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>°</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>1</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>1</sup> Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt