

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin-CT 250 mg Filmtabletten
Clarithromycin-CT 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clarithromycin-CT 250 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Clarithromycin-CT 500 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Clarithromycin-CT 250 mg Filmtabletten
 Dunkelgelbe, kapselförmige Filmtablette

Clarithromycin-CT 500 mg Filmtabletten
 Hellgelbe, ovale Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Clarithromycin-CT 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
- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- 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**Dosierung**

Die Dosierung von Clarithromycin hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und muss in jedem Fall vom Arzt festgelegt werden.

Erwachsene und Jugendliche
 Standarddosierung: Die übliche Dosis beträgt 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin. Hochdosisbehandlung (schwere Infektionen): Die übliche Dosis kann bei schweren Infektionen auf 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin erhöht werden.

Kinder**Kinder unter 12 Jahren:**

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

Kinder älter als 12 Jahre:

Wie für Erwachsene.

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.

Dosierung bei Nierenfunktionsstörungen

Die maximal empfohlene Dosis sollte proportional zur Nierenfunktionsstörung reduziert werden. Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte die Dosis auf 250 mg Clarithromycin 1-mal täglich und bei schweren Infektionen auf 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin halbiert werden. Die Therapiedauer sollte bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

Dauer der Behandlung

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

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6–14 Tage.
- Nach Abklingen der Symptome sollte die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.
- Bei Infektionen mit betahämolisierenden Streptokokken sollte die Behandlung mindestens 10 Tage dauern, um Komplikationen wie rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis zu verhindern.
- Die Kombinationstherapie zur Eradikation der *H. pylori*-Infektion, z.B. mit 2-mal täglich 500 mg (2 Tabletten zu 250 mg oder 1 Tablette zu 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.

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.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachyarrhythmien, Kammerflimmern und Torsade de pointes ausgelöst werden können (siehe Abschnitt 4.5).

- Die gleichzeitige Verabreichung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da eine Ergototoxizität auftreten kann.
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung, klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes) oder schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Clarithromycin darf nicht zusammen mit den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin, Simvastatin oder Atorvastatin) eingenommen werden, weil dadurch ein zunehmendes Risiko für eine Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse besteht. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Einnahme von Clarithromycin unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Störungen des Elektrolythaushaltes (insbesondere bei einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) angewendet werden (Risiko für eine Verlängerung der QT-Zeit) (siehe Abschnitt 4.4).
- Clarithromycin darf nicht an Patienten verabreicht werden, die eine schwere Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion haben.
- Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten eingesetzt werden, die Colchicin einnehmen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die AnwendungSchwangerschaft

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).

Herzrhythmusstörungen

Sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach Clarithromycin-Exposition Veränderungen der Herz-Elektrophysiologie in Form einer QT-Intervallverlängerung beobachtet.

Aufgrund des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, Bradykardie (< 50 spm) oder bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5). Clarithromycin darf von Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener Verlängerung der QT-Zeit, mit klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes), Hypomagnesiämie oder schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV) nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Treten unter Therapie mit Clarithromycin Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auf, die Zeichen von Arrhythmien sein können, ist umgehend eine

Clarithromycin-CT 250 mg/500 mg Filmtabletten

Untersuchung des Patienten einschließlich EKG und Bestimmung des QT-Intervalls einzuleiten.

Bei Risikofaktoren für Elektrolytstörungen wie Diuretika-/Laxantienmedikation, Erbrechen, Durchfall, Anwendung von Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und ggf. ein entsprechender Elektrolytausgleich durchzuführen, da Elektrolytstörungen die Wahrscheinlichkeit von Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Allergische Reaktionen

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Deshalb sollte Clarithromycin mit Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Sehr selten wurde über tödliches Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8), vor allem bei Patienten, die bereits an einer Grunderkrankung der Leber litten oder andere hepatotoxische Arzneimittel einnahmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung abubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z. B. Anorexie, Ikterus, dunkel verfärbter Urin, Pruritus, druckempfindlicher Bauch) entwickeln.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wie bei anderen Antibiotika sollte bei Clarithromycin die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion je nach Ausmaß der Einschränkung angemessen reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Menschen sollte auf eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion geachtet werden.

Sinusitis

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

Pharyngitis/Tonsillitis

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

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 akuter 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 (insbesondere *S. aureus*) resistent gegen Makrolide sein können. Daher ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird. Wenn Beta-Laktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z. B. aufgrund von Allergien), können andere Antibiotika, wie z. B. Clindamycin, Mittel der ersten Wahl sein. Derzeit werden Makrolide nur bei manchen Infektionen der Haut und Weichteile in Betracht gezogen, wie jenen, die durch *Corynebacterium minutissimum* ausgelöst werden, bei Akne vulgaris und bei Erysipel sowie in Fällen, in denen kein Penicillin angewendet werden kann.

Myasthenia gravis

Unter einer Therapie mit Clarithromycin wurde über eine Exazerbation von Symptomen einer Myasthenia gravis oder das Auftreten eines Myasthenie-Syndroms berichtet.

Helicobacter pylori

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

Superinfektion

Längerfristige oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann, wie auch bei anderen Antibiotika, zur Besiedlung mit unempfindlichen Bakterien oder Pilzen führen. Im Fall einer Superinfektion muss die Clarithromycin-Therapie abgebrochen und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Pseudomembranöse Kolitis

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

Cytochrom-P450-3A4-Wechselwirkungen

Clarithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mit einem CYP3A4-Induktor behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin ist ein Inhibitor des CYP3A4 und eine gleichzeitige Einnahme mit anderen Arzneimitteln, die in großem Umfang über dieses Enzym metabolisiert werden, sollte beschränkt sein auf Situationen, in denen die Anwendung unbedingt erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin, Simvastatin oder Atorvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verabreicht werden. Es wurde bei Patienten, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnehmen, über Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

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

Colchicin

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

Triazolobenzodiazepine

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

Ototoxische Arzneimittel

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

Orale Antidiabetika/Insulin

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

Orale Antikoagulantien

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

Darreichungsform

Clarithromycin-CT ist nicht zur Behandlung von schweren Infektionen geeignet,

bei denen schnell hohe Blutkonzentrationen des Antibiotikums erreicht werden müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung folgender Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

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

Dihydroergotamin, Ergotamin

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

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

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

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

kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PgP). CYP3A4 und PgP werden bekanntermaßen durch Clarithromycin und andere Makrolide gehemmt. Wenn Clarithromycin und Colchicin gemeinsam angewendet werden, kann die Hemmung von PgP und/oder CYP3A4 durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition gegenüber Colchicin führen. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

CYP3A4 Inhibitoren

Clarithromycin wird über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Deshalb können starke Inhibitoren dieses Enzyms die Metabolisierung von Clarithromycin hemmen, woraus erhöhte Plasmakonzentrationen von Clarithromycin folgen.

CYP3A-Induktoren

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. Wenn die Therapie mit Clarithromycin unbedingt erforderlich ist, muss die Clarithromycin-Dosis gegebenenfalls erhöht werden, wobei Wirksamkeit und Sicherheit von Clarithromycin sorgfältig zu überwachen sind. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, den Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch aktuelle Fachinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.

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

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

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

Gabe von Clarithromycin und Enzyminduktoren der beabsichtigte Therapieerfolg beeinträchtigt sein.

Etravirin

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

Fluconazol

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

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir (200 mg, alle 8 Stunden) und Clarithromycin (500 mg, alle 12 Stunden) eine signifikante Hemmung des Clarithromycin-Stoffwechsels auftritt. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir nahmen die C_{max} von Clarithromycin um 31 %, die C_{min} um 182 % und die AUC um 77 % zu. Die Bildung des Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurde nahezu vollständig gehemmt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Jedoch sollten bei Patienten mit Niereninsuffizienz die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden.

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

Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Clarithromycin ist ein Inhibitor des metabolisierenden Enzyms CYP3A und des Transportproteins P-Glykoprotein. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, zu einer

Clarithromycin-CT 250 mg/500 mg Filmtabletten

Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung sowohl der therapeutischen als auch der unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation führen kann. Bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die bekannterweise Substrate für das Enzym CYP3A sind, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite aufweist (z.B. Carbamazepin) und/oder stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, kann eine Anpassung der Dosierung angebracht sein und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, engmaschig überwacht werden.

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

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

Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Die gleichzeitige orale Anwendung von Clarithromycin und Ciclosporin oder Tacrolimus hat zu einer mehr als 2-fachen Erhöhung der C_{min} -Spiegel von Ciclosporin und Tacrolimus geführt. Ähnliche Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Wenn eine Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten begonnen wird, die bereits mit einem dieser immunsuppressiven Arzneimittel behandelt werden, müssen die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus engmaschig kontrolliert und deren Dosis, falls erforderlich, reduziert werden. Bei Beendigung der Clarithromycin-Therapie bei diesen Patienten muss erneut eine engmaschige Überwachung der Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erfolgen, um eine Dosisanpassung durchzuführen.

Antiarrhythmika

Es wurde nach Markteinführung über Torsade de pointes nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QTc-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen von Chinidin und Disopyramid wird empfohlen.

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, Antazida, Ranitidin

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

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Clarithromycin können auch bei gleichzeitiger Anwendung mit Antazida oder Ranitidin auftreten. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

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

Theophyllin, Carbamazepin

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

Tolterodin

Die primäre Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung jedoch hauptsächlich über CYP3A. In dieser Untergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Tolterodin. Bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg, zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Gabe und um das 7-Fache nach oraler Gabe von Midazolam an. Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Midazolam und Clarithromycin ist zu vermeiden. Wird Midazolam intravenös während der Clarithromycin-Therapie verabreicht, muss der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfolgen kann.

Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für andere Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, insbesondere für Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, die nicht durch CYP3A4 metabolisiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

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

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

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

Digoxin

Clarithromycin ist ein starker Inhibitor des Transportproteins P-Glycoprotein (Pgp). Dies könnte zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Wirkstoffen führen, die durch diesen Transporter transportiert werden. Es könnte ebenfalls die Verteilung solcher Wirkstoffe in Organe erhöhen, die Pgp als Verteilungsbarriere haben, wie z.B. das ZNS.

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

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 einnahmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

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

Mirtazapin

Wenn Mirtazapin gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet wird, ist Vorsicht geboten und die Dosis von Mirtazapin muss gegebenenfalls verringert werden.

Orale Antikoagulationen

Bei Patienten, die orale Antikoagulation einnehmen (z. B. Phenprocoumon) kann die Gabe von Clarithromycin zu einer Wirkungsverstärkung führen. Die Prothrombinzeit sollte bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden.

Bidirektionale Wechselwirkungen

Atazanavir

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

Calciumkanalblocker

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

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Wechselwirkung. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während es unter Itraconazol zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Clarithromycin kommen kann. Patienten, die gleichzeitig mit Itraconazol und Clarithromycin behandelt

werden, sollten auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise für eine bidirektionale Wechselwirkung. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapseln, 1.200 mg dreimal täglich) resultierte bei 12 gesunden Probanden in einer systemischen Verfügbarkeit im *Steady state* (AUC) und maximalen Konzentrationen (C_{max}) von Saquinavir, die 177 % bzw. 187 % höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir. Die AUC- und C_{max} -Werte von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Wenn die beiden Arzneimittel in den untersuchten Stärken und Darreichungsformen für eine begrenzte Zeit gleichzeitig eingenommen werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln übertragbar. Beobachtungen aus Wechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt auf die Wirkungen übertragbar, die unter Saquinavir/Ritonavir beobachtet werden. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die potentielle Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Daten aus der Anwendung von Clarithromycin während des 1. Trimenons bei über 200 Schwangerschaften ergaben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte, Nebenwirkungen oder andere Auswirkungen auf die Gesundheit des Neugeborenen. Daten einer begrenzten Anzahl von Schwangeren, die Clarithromycin im 1. Trimenon eingenommen haben, zeigen ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt. Zurzeit sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Ergebnisse aus Tierstudien haben eine 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. Clarithromycin sollte schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Beurteilung gegeben werden.

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit ist bei Säuglingen nicht nachgewiesen. Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden über die Muttermilch ausgeschieden. Aus diesem Grund können Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhaut beim gestillten Säugling auftreten, so dass das Stillen unterbrochen werden sollte. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte bedacht werden. Der Nutzen der Behandlung für die Mutter sollte gegen das poten-

zielle Risiko für den Säugling abgewogen werden.

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

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen vor. Vor dem Ausführen dieser Aktivitäten sollte das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen wie Schwindel, Vertigo, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Diejenigen Nebenwirkungen mit einem zumindest potenziellen Kausalzusammenhang mit Clarithromycin werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit wie folgt geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Berichten nach Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, wenn dieser bekannt ist.

c. Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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

In 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 Arzneimit-

**Clarithromycin-CT 250 mg/500 mg
Filmtabletten**

Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse				
Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	oraler Pilzbefall (Moniliasis)	Cellulitis ¹ , Candidosen, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis	Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
		Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Thrombozytopenie	Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems				
		Anaphylaktoide Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion	Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
		Anorexie, verringerter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen				
	Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität ³ , Schreien ³	Psychotische Störung, Halluzinationen, Desorientierung, Depersonalisation, Alpträume, Verwirrtheit	Depression
Erkrankungen des Nervensystems				
	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung (z. B. metallischer oder bitterer Geschmack), Parosmie	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Somnolenz ⁶ , Tremor	Krampfanfälle, Parästhesien	Ageusie, Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Vertigo, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste	
Herzerkrankungen				
		Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT-Intervallverlängerung auf dem EKG ⁷ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁷ , ventrikuläre Tachykardien ⁷	
Gefäßerkrankungen				
	Vasodilatation ¹			Blutungen ⁸
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
		Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Durchfall ⁹ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Stomatitis, Glossitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Blähbauch ⁴ , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen				
	abnormaler Leberfunktionstest	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , reversible hepatische Dysfunktion, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase ⁴	Leberversagen ¹⁰	hepatozelluläre Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵	Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS), Akne
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen				
		Muskelspasmen ³ , Steifigkeit des Bewegungsapparats ¹ , Myalgie ² , Arthralgie		Rhabdomyolyse ^{2,11} , Myopathie, Myasthenia gravis

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse				
Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Erhöhter Kreatininspiegel im Blut ¹ , erhöhter Harnstoffspiegel im Blut ¹	interstitielle Nephritis, Niereninsuffizienz	Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Phlebitis am Injektionsort ¹	Schmerzen am Injektionsort ¹ , Entzündung am Injektionsort ¹	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Erschöpfung ⁴		
Untersuchungen				
	erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff	Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ⁴ , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut ⁴ , Erhöhtes International Normalized Ratio ⁸ , verlängerte Prothrombinzeit ⁸	Hypoglykämie	abnorme Urinfarbe

- ¹ UAW nur beim Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet.
² UAW nur bei den Retardtabletten berichtet.
³ UAW nur beim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet.
⁴ UAW nur bei den Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung berichtet.
^{5,7,8,9,10} siehe Abschnitt 4.4
^{6,11} siehe Abschnitt c

teln 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)

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, Diarrhoe, Hautausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Anstieg der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere mit geringer Häufigkeit auf-

tretende 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation
 Berichte zeigen, dass bei Einnahme großer Mengen von Clarithromycin mit dem Auftre-

ten gastrointestinaler Symptome gerechnet werden muss. Die Symptome der Überdosierung entsprechen weitgehend dem Nebenwirkungsprofil. Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Vorgeschichte, der 8 g Clarithromycin einnahm, wies einen veränderten psychischen Zustand, paranoides Verhalten sowie eine Hypokaliämie und eine Hypoxämie auf.

Behandlung der Intoxikation

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung.

Nebenwirkungen, die zusammen mit einer Überdosierung auftreten, sollten durch eine sofortige Elimination des nicht resorbierten Wirkstoffs (z. B. Magenspülung) und unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Wie auch bei anderen Makroliden ist nicht zu erwarten, dass die Clarithromycin-Serumspiegel durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse merklich gesenkt werden können. Schwerwiegende akute allergische Reaktionen, z. B. anaphylaktischer Schock, wurden sehr selten beobachtet. Bei den ersten Zeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Therapie mit Clarithromycin abgebrochen und die erforderlichen Maßnahmen müssen unverzüglich eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Clarithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktanring.

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.

Clarithromycin-CT 250 mg/500 mg Filmtabletten

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_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich 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: Dezember 2013):

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

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

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

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

[†] Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.

[°] Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clarithromycin wird nach oraler Anwendung schnell und gut aus dem Gastrointestinaltrakt – vorwiegend im Jejunum – resorbiert, unterliegt aber einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Tablette Clarithromycin 250 mg liegt bei ungefähr 50 %. Nahrung verzögert

leicht die Resorption hat aber keinen Einfluss auf den Umfang der Bioverfügbarkeit. Aufgrund seiner chemischen Struktur (6-O-Methylethylerythromycin) ist Clarithromycin weitgehend gegen den Abbau durch Magensäure resistent. Plasmaspitzenpiegel von 1–2 µg/ml Clarithromycin wurden bei Erwachsenen nach oraler Anwendung von 2-mal täglich 250 mg festgestellt. Nach Anwendung von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin betrug der Plasmaspitzenpiegel 2,8 µg/ml.

Nach Anwendung von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht der mikrobiologisch aktive 14-Hydroxy-Metabolit maximale Plasmakonzentrationen von 0,6 µg/ml. Ein Steady state wird innerhalb von 2 Behandlungstagen erreicht.

Verteilung

Clarithromycin penetriert gut in verschiedene Kompartimente mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200–400 l. Clarithromycin führt in einigen Geweben zu Konzentrationen, die mehrfach höher sind als die Konzentrationen des im Gefäßsystem zirkulierenden Wirkstoffs. Erhöhte Spiegel wurden sowohl im Tonsillen- als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin penetriert auch die Magenschleimhaut.

Clarithromycin wird in therapeutischen Konzentrationen zu etwa 80 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird schnell und extensiv in der Leber metabolisiert. Der Metabolismus umfasst in erster Linie N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifische Hydroxylierung an Position C 14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin ist aufgrund der Sättigung des hepatischen Metabolismus bei hohen Dosen nicht linear. Die Eliminationshalbwertszeit wird von 2–4 Stunden nach Anwendung von 250 mg Clarithromycin 2-mal täglich auf 5 Stunden nach Anwendung von 500 mg Clarithromycin 2-mal täglich erhöht. Bei einer Dosierung von 250 mg alle 12 Stunden liegt die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten zwischen 5 und 6 Stunden.

Nach oraler Anwendung von radioaktivem Clarithromycin wurden 70–80 % der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Ca. 20–30 % von Clarithromycin werden als unveränderte Ausgangssubstanz im Urin nachgewiesen. Der Anteil steigt, wenn die Dosis erhöht wird. Niereninsuffizienz führt zur Erhöhung der Clarithromycin-Spiegel im Plasma, wenn die Dosis nicht reduziert wird. Die totale Plasma-Clearance beträgt ungefähr 700 ml/min mit einer renalen Clearance von ungefähr 170 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen: Reduzierte Nierenfunktion/Niereninsuffizienz führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Clarithromycin und dessen aktivem Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 4-wöchigen Studien an Tieren wurde festgestellt, 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 der die Läsionen bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen nachweisbar waren. Die mit dieser Toxizität verbundenen systemischen Expositionskonzentrationen sind nicht im Einzelnen bekannt; die toxischen Dosen waren jedoch eindeutig höher als die beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Kardiovaskuläre Missbildungen wurden bei Ratten, die mit einer Dosis von 150 mg/kg/d behandelt wurden, beobachtet. In *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zu Clarithromycin wurden keine mutagenen Wirkungen festgestellt. Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass die Gabe von Clarithromycin in Dosierungen der 2-fachen klinischen Dosen beim Kaninchen (i. v.) und der 10-fachen klinischen Dosen beim Affen (p. o.) zu einem erhöhten Auftreten von Fehlgeburten führt. Diese Dosen waren verbunden mit einer mütterlichen Toxizität. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. An Mäusen trat beim 70fachen der klinischen Dosis eine Gaumenspalte mit wechselnder Häufigkeit auf (3–30 %).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminiumblisterpackung

Clarithromycin-CT 250 mg Filmtabletten

Packungen mit 12 Filmtabletten

Packungen mit 20 Filmtabletten

Clarithromycin-CT 500 mg Filmtabletten

Packungen mit 14 Filmtabletten

Packungen mit 20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Clarithromycin-CT 250 mg Filmtabletten
58901.00.00

Clarithromycin-CT 500 mg Filmtabletten
58901.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt