

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Clarithromycin Heumann 250 mg Filmtabletten
Clarithromycin Heumann 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Clarithromycin Heumann 250 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Clarithromycin Heumann 500 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Clarithromycin Heumann 250 mg Filmtabletten

Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „C1“ auf einer Seite.

Clarithromycin Heumann 500 mg Filmtabletten

Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „C“ auf der einen und „2“ auf der anderen Seite der Bruchkerbe, und Einkerbungen an jeder Seite zusammen mit der Bruchkerbe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist indiziert zur Behandlung der nachfolgend genannten akuten und chronischen bakteriellen Infektionen, verursacht durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin, oder in Fällen, in denen Penicillin aus anderen Gründen nicht geeignet ist. (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

- Streptokokken-Pharyngitis/Tonsillitis:
Nur in Fällen, in denen eine First Line-Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika nicht möglich ist, oder wenn sich eine Anfälligkeit von *Streptococcus pyogenes* gegenüber Clarithromycin gezeigt hat.
- Pneumonie, verursacht durch atypische Bakterien.
- Akute Verschlechterung einer chronischen Bronchitis.
- Bei einer Weichteilinfektion leichter bis mittlerer Intensität als Alternative, wenn Beta-Lactam-Antibiotika nicht geeignet sind.
- Akute bakterielle Sinusitis (entsprechend diagnostiziert).

In geeigneter Kombination, entsprechend antibakterieller Therapieschemata und mit einem geeigneten Ulkus-Therapeutikum zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit *H. pylori*-assoziierten Ulzera. Siehe Abschnitt 4.2.

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Clarithromycin richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und ist in jedem Einzelfall durch den Arzt zu bestimmen.

Erwachsene und Jugendliche:

- Standarddosierung: Die übliche Dosierung beträgt zweimal täglich 250 mg.
- Hochdosierte Behandlung (schwere Infektionen): Bei schweren Infektionen kann die übliche Dosis auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden.

Kinder:

Clarithromycin Heumann Filmtabletten sind nicht geeignet für Kinder bis zu 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 30 kg.

Beispiel: Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit Duodenalulcus (Erwachsene)
Clarithromycin wird im Rahmen der First-Line-Dreifachtherapie in einer Dosierung von zweimal täglich 500 mg gegeben.
Die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* sind zu beachten.

Ältere Patienten: Wie bei Erwachsenen.

Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich, außer bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Ist eine Anpassung erforderlich, so sollte die tägliche Standarddosis um die Hälfte verringert werden, z. B. 250 mg einmal täglich oder bei schwereren Infektionen 250 mg zweimal täglich. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung nicht länger als 14 Tage fortgeführt werden.

Art der Anwendung:

Clarithromycin kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Behandlung:

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach den Bakterien, welche die Infektion verursachen, sowie nach dem klinischen Zustand des Patienten. Die Behandlungsdauer ist in jedem Einzelfall vom Arzt festzulegen.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6–14 Tage. Nach Rückbildung der Symptome sollte die Behandlung noch mindestens 2 Tage lang fortgeführt werden.
- Bei Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* sollte die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen, wie z. B. rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis, zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Clarithromycin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Clarithromycin, andere Makrolide oder einen der sonstigen Bestandteile der Filmtabletten.
- Clarithromycin darf nicht zusammen mit Ergot-Derivaten gegeben werden, da dies zu Mutterkorntoxizität führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und folgenden Wirkstoffen ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin. Hierbei kann es

zu einer QT-Verlängerung und zu Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes kommen. (siehe Abschnitt 4.5).

- Clarithromycin darf nicht bei hypokaliämischen Patienten angewendet werden (Verlängerung des QT-Intervalls).
- Clarithromycin darf auf Grund des Risikos einer Rhabdomyolyse nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), Lovastatin, Simvastatin oder Atorvastatin angewendet werden. Eine Therapie mit einem dieser Wirkstoffe soll während der Behandlung mit Clarithromycin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die an schweren Leberstörungen in Kombination mit Nierenversagen leiden.
- Clarithromycin sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die an angeborenen oder erworbenen QT-Verlängerungen oder ventrikulären Herzarrhythmien, einschließlich Torsades de pointes, leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Clarithromycin sollte schwangeren Patientinnen nicht verschrieben werden, ohne sorgfältig den Nutzen gegen das Risiko abzuwägen, besonders während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Daher ist Clarithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden.
- Wie bei anderen Antibiotika soll die Dosierung von Clarithromycin im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion entsprechend dem Schweregrad der Einschränkung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten ist die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen.
- Es wurde über Fälle von tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Einige der Patienten könnten eine bereits bestehende Lebererkrankung gehabt, oder andere lebertoxische Medikamente eingenommen haben. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie die Behandlung abbrechen und ihren Arzt kontaktieren sollen, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie z. B. Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus oder Druckempfindlichkeit des Bauches.
- Eine Clarithromycin-Therapie gegen *H. pylori* kann zu einer Selektion wirksstoffresistenter Organismen führen.
- Längere oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann zu Superinfektionen mit unempfindlichen Organismen führen. Im Falle einer Superinfektion sollte die Clarithromycin-Therapie abgebrochen, und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen andere Makrolide, Clindamycin und Lincomycin können auch auf Clarithromycin überempfindlich reagieren. Bei

Clarithromycin Heumann

diesen Patienten ist Clarithromycin deshalb mit Vorsicht zu verordnen.

- Eine pseudomembranöse Colitis wurde für fast alle antibakteriellen Wirkstoffe, Makrolide eingeschlossen, berichtet. Diese kann in einem leichten bis lebensbedrohlichen Schweregrad auftreten. *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei der Verwendung von nahezu allen Antibiotika berichtet und kann in einem Schweregrad von leichtem Durchfall bis zu tödlicher Kolitis (siehe Abschnitt 4.8) auftreten. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Flora des Dickdarms, was zur Überwucherung mit *C. difficile* führen kann. CDAD muss bei allen Patienten, die Durchfall nach Einnahme von Antibiotika bekommen, in Betracht gezogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da berichtet wurde, dass CDAD auch zwei Monate nach Einnahme der Antibiotika auftreten kann. Daher sollte ein Absetzen der Clarithromycin-Therapie unabhängig von der Indikation in Betracht gezogen werden. Mikrobielle Tests sollten durchgeführt, und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Medikamente, welche die Darmtätigkeit hemmen, sollten vermieden werden.
- Vorsicht ist geboten in Bezug auf die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Medikamenten, insbesondere Aminoglykosiden. Die Überwachung der vestibulären und auditiven Funktion sollte während und nach der Behandlung durchgeführt werden.
- Auf Grund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Clarithromycin bei Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, ventrikulärer Arrhythmie in der Anamnese, schwerer Herzinsuffizienz, nicht kompensierter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, Bradykardie (<50 Schläge pro Minute) sowie bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel mit QT-verlängernder Wirkung. Clarithromycin soll nicht angewendet werden bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).
- Im Falle einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse, sollte die Clarithromycin-Therapie sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).
- Clarithromycin ist mit Vorsicht anzuwenden, wann immer es bei Patienten indiziert ist, die mit einem CYP3A4-Induktor behandelt werden, da hier die Möglichkeit subtherapeutischer Clarithromycin-Spiegel besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- HMG-CoA-Reduktase-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wie bei anderen Makroliden wurde auch von Clarithromycin berichtet, dass die Konzentration der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erhöht wird (siehe Abschnitt 4.5). Rhabdomyolyse wurde in

seltenen Fällen von Patienten mit gleichzeitiger Gabe dieser Medikamente berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8). Selten wurde Rhabdomyolyse auch bei Patienten bei gleichzeitiger Einnahme von Atorvastatin oder Rosuvastatin mit Clarithromycin berichtet. Atorvastatin oder Rosuvastatin sollten in der niedrigsten möglichen Dosis eingenommen werden, falls diese gleichzeitig mit Clarithromycin eingenommen werden. Eine Adjustierung der Statindosis oder eine Verwendung eines Statins, welches nicht abhängig vom CYP3A-Metabolismus ist (z. B. Fluvastatin oder Pravastatin), sollte erwogen werden.

- Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika und/oder Insulin kann zu erheblicher Hypoglykämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei bestimmten blutzuckersenkenden Medikamenten wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon, kann die Inhibition des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin Hypoglykämie verursachen, wenn diese Medikamente gleichzeitig verabreicht werden. Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird empfohlen.
- Orale Antikoagulantien: Es besteht das Risiko von schweren Blutungen und einer signifikanten Erhöhung der International Normalized Ratio (INR) und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien sollten INR und Prothrombinzeit häufig kontrolliert werden.
- Wie andere Makrolide kann Clarithromycin zu einer Verschlimmerung oder Verschärfung einer Myasthenia gravis führen; bei Patienten mit Myasthenia gravis ist es deshalb mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).
- In Gegenden mit einem erhöhten Auftreten von Erythromycin A Resistenz ist es besonders wichtig, die Möglichkeit einer Resistenz gegen Clarithromycin zu beachten.
- Auf Grund der wachsenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist Clarithromycin nicht die erste Wahl bei der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie. Bei im Krankenhaus erworbener Lungenentzündung sollte Clarithromycin nur in Kombination mit weiteren angemessenen Antibiotika genutzt werden.
- Haut- und Weichteilinfektionen von leichter bis mäßiger Intensität werden meistens durch *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus pyogenes*, die beide resistent gegen Clarithromycin sein können, verursacht. Es ist daher wichtig, dass eine Sensibilitätsprüfung durchgeführt wird. In Fällen, bei denen Beta-Lactam-Antibiotika nicht genutzt werden können (Allergie), sind andere Antibiotika, so wie *Clindamycin*, das Mittel der ersten Wahl. Derzeit werden Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen

angewendet, wie jene, die durch *Corynebacterium minutissimum* (Erythrasma), Acne vulgaris und Erysipel verursacht werden und in Situationen, in denen keine Penicillin-Behandlung eingesetzt werden kann.

- Es gibt Post-Marketing-Berichte über Colchicin-Toxizität bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin, besonders bei älteren Patienten, wo einige Fälle bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorkamen. Es wurden Todesfälle von einigen dieser Patienten gemeldet (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Gabe von Colchicin und Clarithromycin notwendig ist, sollten die Patienten auf klinische Symptome einer Colchicin-Toxizität überwacht werden.
- Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Triazolol-Benzodiazepinen wie Triazolam und Midazolam (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Gabe der folgenden Arzneimittel ist wegen der Gefahr schwerer Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Erhöhte Cisaprid-Werte wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid bekamen. Dies kann zur QT-Verlängerung und Arrhythmien einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Pimozid beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide die Metabolisierung von Terfenadin verändern, was zu erhöhten Werten von Terfenadin führt. Dies wurde gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie QT-Verlängerungen, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes in Verbindung gebracht. In einer Studie mit 14 Freiwilligen führte die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Terfenadin zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des Serumspiegels der sauren Metaboliten von Terfenadin, und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls ohne nachweisbare klinische Wirkung. Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Postmarketing-Berichte zeigen, dass die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin zu einer akuten Mutterkorntoxizität führen kann, welche durch Vasospasmus und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe, einschließlich des zentralen Nervensystems, charakterisiert wird. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Medikamente, welche als Induktoren für CYP3A gelten (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), können möglicherweise die Metabolisierung von Clarithromycin beschleunigen.

Dies kann zu sub-therapeutischen Konzentrationen von Clarithromycin führen und damit zu einer verminderten Wirksamkeit. Es könnte ferner notwendig sein, den Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors, der durch die Inhibition des CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein könnte (siehe auch die Produktinformation des CYP3A4-Hemmers), zu überwachen. Die gleichzeitige Gabe von Rifabutin und Clarithromycin führt zu einem Anstieg von Rifabutin und zu einer Abnahme von Clarithromycin in den Serumwerten zusammen mit einem erhöhten Risiko einer Uveitis.

Von den folgenden Medikamenten ist bekannt oder es wird vermutet, dass sie die zirkulierenden Konzentrationen von Clarithromycin beeinflussen. Eine Dosisanpassung von Clarithromycin oder eine alternative Behandlung könnten erforderlich sein.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Efavirenz können die Metabolisierung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel und Bioverfügbarkeit von Clarithromycin senken, während sie diejenige des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselsprodukts – 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin (14-OH-Clarithromycin) – erhöhen. Da die mikrobiologischen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin für verschiedene Bakterien unterschiedlich sind, könnte die beabsichtigte therapeutische Wirkung bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunde Probanden führte zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-State-Konzentrationen (C_{min}) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC um 33 % bzw. 18 %. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst.

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Ritonavir alle acht Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden zu einer deutlichen Hemmung der Metabolisierung von Clarithromycin führte. C_{max} von Clarithromycin stieg um 31 %, C_{min} um 182 % und die AUC um 77 % bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir. Eine nahezu komplette Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde festgestellt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Es sollte jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clea-

rance <30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Clarithromycin sollte nicht in Dosen größer als 1 g/Tag in Kombination mit Ritonavir verabreicht werden.

Eine ähnliche Dosisanpassung sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren wie Atazanavir und Saquinavir (siehe Abschnitt unten: Bidirektionale Arzneimittelinteraktionen) verwendet wird.

Wirkungen von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-Interaktionen

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin, bekannt als CYP3A-Inhibitor und einem Medikament, welches in erster Linie durch CYP3A metabolisiert wird, kann zu Veränderungen in der Wirkstoffkonzentration führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann. Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z. B. Carbamazepin) aufweist und/oder stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Dosisanpassungen sollten in Erwägung gezogen werden, und wenn möglich sollte die Serumkonzentration von Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt werden, eng überwacht werden, wenn die Patienten gleichzeitig Clarithromycin einnehmen.

Die folgenden Arzneimittel oder Arzneimittelklassen sind bekannt dafür oder stehen im Verdacht, mit dem gleichen CYP3A-Isoenzym metabolisiert zu werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cispripid, Cyclosporin, Disopyramid, Mutterkorn-Alkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Medikamente, die mit ähnlichen Mechanismen durch andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems interagieren sind: Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

Es wurde über „Torsades de pointes“ nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.

Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde alle 8 Stunden 500 mg Clarithromycin in Kombination mit 40 mg Omeprazol gegeben. Die Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin erhöht [maximale Omeprazol-Konzentration (C_{max}), systemische Verfügbarkeit (AUC 0–24) und

Eliminations-Halbwertszeit erhöhten sich jeweils um 30 %, 89 % bzw. 34 %]. Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert war 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin.

Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass es zu einem bescheidenen, aber statistisch signifikanten ($p = 0,05$) Anstieg der Theophyllin- oder Carbamazepin-Serumkonzentration kommen kann, wenn eines dieser Medikamente gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet wird. Eine Dosisreduktion sollte in Betracht gezogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochrom P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Bevölkerung ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung allerdings hauptsächlich über CYP3A. In dieser Bevölkerungsgruppe führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Reduktion der Tolterodin-Dosierung kann in Gegenwart von CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin bei der schwach CYP2D6 metabolisierenden Bevölkerung notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache nach intravenöser Gabe und um das 7-fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das ZNS (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam. Es wird daher eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Wirkungen auf das ZNS vorgeschlagen.

Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von CYP3A und/oder Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Die Patienten sollten bezüglich klinischer Symptome einer Colchicin-Vergiftung beobachtet werden.

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxin-Serumspiegel. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten.

Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potentiell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Die gleichzeitige orale Gabe von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin an HIV-infizierte erwachsene Patienten kann zu einer verringerten Steady-State-Zidovudin-Konzentration führen. Da Clarithromycin die Resorption von gleichzeitig verabreichtem oralen Zidovudin zu stören scheint, kann diese Interaktion weitgehend durch eine Staffelung der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin in ein 4-Stunden-Intervall zwischen den einzelnen Medikamenten vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint nicht bei pädiatrischen HIV-infizierten Patienten, die eine Clarithromycin-Suspension mit Zidovudin oder Didanosin erhalten, aufzutreten. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin über eine intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gab spontane oder publizierte Berichte über Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, bei denen nicht erwartet wurde, dass sie durch CYP3A (z. B. Phenytoin und Valproat) metabolisiert werden. Serumspiegel-Bestimmungen werden für diese Medikamente empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden. Es wurde von erhöhten Serumspiegeln berichtet.

Bidirektionale Arzneimittelinteraktionen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A. Es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 × täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 × täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycin-Exposition und zu einer 70%-igen

Reduktion der 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Exposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50 % reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min soll die Clarithromycindosis um 75 % reduziert werden, unter Verabreichung geeigneter Darreichungsformen.

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

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A. Es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A. Es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg b.i.d.) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapsel, 1.200 mg t.i.d.) an 12 gesunde Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady State (AUC) und einer maximalen Konzentration (C_{max}) von Saquinavir, die 177 % bzw. 187 % höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir. Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Gelatine-Hartkapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem Saquinavir sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Verapamil

Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde bis

jetzt nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Ergebnissen aus Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen, kann die Möglichkeit der negativen Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Deshalb wird die Anwendung während der Schwangerschaft nicht ohne sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden mit der Muttermilch ausgeschieden. Daher können beim gestillten Säugling Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute auftreten, so dass möglicherweise abgestillt werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist in Betracht zu ziehen. Der therapeutische Nutzen für die Mutter ist gegen das potentielle Risiko für den Säugling abzuwägen.

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

Es gibt keine Erkenntnisse über die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei diesen Tätigkeiten ist ein mögliches Auftreten von Nebenwirkungen, wie Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Orientierungsstörungen, zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Clarithromycin-Therapie bei Erwachsenen und Kindern sind Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksveränderungen.

Es gab in klinischen Studien keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen Patientengruppen mit oder ohne vorbestehende Mycobakterieninfektion.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 5 zeigt die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung der schnellfreisetzenden Clarithromycin-Tabletten berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Clarithromycin in Verbindung gebracht werden, sind nach Organsystemen und Häufigkeit der folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Kategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, wenn die Schwere beurteilt werden konnte.

c) Pädiatrische Populationen

Es wird erwartet, dass bei Kindern Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen denen Erwachsener gleicht.

d) Sonstige besondere Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten

Bei AIDS und anderen immunsupprimierten Patienten, die über lange Zeit mit hohen

Organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vaginale Infektion	Pseudomembranöse Colitis, Erysipel, Erythrasma
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie, Eosinophilie	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	Hypoglykämie (besonders bei gleichzeitiger Einnahme mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände	Psychotische Störungen, Verwirrtheit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Depersonalisation, Depression, Verwirrtheit, Halluzinationen, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Schwindel, Somnolenz, Tremor	Krämpfe, Geschmacksverlust, Parosmie, Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Hörstörung, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Elektrokardiogramm: QT verlängert ¹ (siehe Abschnitt 4.4), Herzklopfen	Torsade de pointes ¹ , ventrikuläre Tachykardie ¹
Gefäßerkrankungen				Blutungen
Gastrointestinale Störungen		Durchfall ¹ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Gastritis, Stomatitis, Glossitis, aufgeblähtes Abdomen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Blähungen	Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnormaler Leberfunktions-test	Cholestase, Hepatitis, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Pruritus, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom ¹ , toxische epidermale Nekrolyse ¹ , Medikamentenhautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myopathie, Rhabdomyolyse (besonders bei gleichzeitiger Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenversagen, intersti-tielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Unwohlsein, Fieber, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Müdigkeit	
Untersuchungen			Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Laktat-Dehydrogenase erhöht	Erhöhte INR (International normalised ratio), Prothrombinzeit verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), abnorme Urinfarbe

¹ siehe Abschnitt a)

Dosen Clarithromycin gegen Mycobakterieninfektionen behandelt wurden, war es oft schwierig, Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Clarithromycingabe zusammenhängen, von der zugrunde liegenden Human-Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit einer täglichen Gesamtdosis von 1.000 mg bis 2.000 mg Clarithromycin behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörprobleme, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)- und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)-Erhöhung. Zusätzliche seltene Ereignisse betrafen Atemnot, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren vergleichbar bei Patienten, die mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelt wurden, aber in der Regel 3- bis 4 mal so häufig bei Patienten, die eine tägliche Gesamtdosis von 4.000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immunsupprimierten Patienten werden die Auswertungen der Laborwerte durch die Analyse der Werte außerhalb der ernsthafte abnormen Niveaus (z.B. extrem hohe oder niedrige Grenzwerte) für den angegebenen Test durchgeführt. Auf Grundlage dieser Kriterien haben etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die täglich 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin einnehmen, ernsthafte anormal erhöhte SGOT- und SGPT-Werte, und eine ungewöhnlich niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein niedriger Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen hatte auch erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte. Eine leicht höhere Inzidenz von abnormen Werten wurde bei Patienten, die täglich 4.000 mg erhielten, für alle Parameter außer den weißen Blutkörperchen wahrgenommen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation:

Berichte weisen darauf hin, dass bei Aufnahme größerer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten sind. Die Symptome einer Überdosierung können weitgehend dem Profil der Nebenwirkungen entsprechen. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung zeigte nach Einnahme von 8 g Clarithromycin Veränderungen des Geisteszustands, paranoide Verhaltensmuster, Hypokaliämie sowie Hypoxämie.

Therapie von Intoxikationen:

Ein spezifisches Antidot zur Behandlung von Überdosierungen gibt es nicht. Die Serumspiegel von Clarithromycin lassen sich durch Hämodialyse und Peritonealdialyse nicht senken.

Mit einer Überdosierung einhergehende Nebenwirkungen sollten mit einer Magenspülung und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. In sehr seltenen Fällen können schwere akute allergische Reaktionen auftreten, z.B. ein anaphylaktischer Schock. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die The-

rapie mit Clarithromycin abgesetzt, und entsprechende Maßnahmen sollen umgehend eingeleitet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide
ATC-Code: J01FA09.

Wirkungsmechanismus

Clarithromycin entfaltet seine antibakterielle Wirkung, indem es an die 50S-ribosomale Untereinheit sensibler Bakterien bindet und die Proteinsynthese unterdrückt. Es ist hoch wirksam gegen eine breite Vielfalt aerober und anaerober grampositiver und gramnegativer Organismen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Clarithromycin sind im Allgemeinen um das Zweifache niedriger als die MHK von Erythromycin.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin besitzt ebenfalls eine antimikrobielle Wirkung. Die MHK dieses Metaboliten sind entweder gleich oder um das Zweifache höher als die MHK der Ausgangssubstanz, mit Ausnahme von *H. influenzae*, bei denen der 14-Hydroxy-Metabolit um das Zweifache aktiver als die Ausgangssubstanz ist.

Grenzwerte:

Ausgehend vom EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility) wurden folgende Grenzwerte für Clarithromycin festgelegt:

Pathogen	Anfälligkeit	Resistenz
<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

Sensitivität

Die Prävalenz der Resistenz kann bei einzelnen Erregern geographisch und zeitlich variieren, so dass Informationen zur örtlichen Resistenz wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Diese Information dient lediglich zur Orientierung bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Sensitivität der Mikroorganismen gegenüber Clarithromycin. Sofern zutreffend, sind Informationen bezüglich der erworbenen Resistenz in Europa bei den einzelnen Mikroorganismen in Klammern angegeben.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁵
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]

Andere Mikroorganismen

Chlamydomphila pneumoniae[°]

Legionella pneumophila[°]

Mycobacterium avium[°]

Mycobacterium chelonae[°]

Mycobacterium intracellulare[°]

Mycoplasma pneumoniae[°]

Mycobacterium kansasii[°]

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein könnten

Aerobe grampositive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus
(Methicillin-empfindlich)

Staphylococcus aureus
(Methicillin-resistent)⁺

Streptococcus pneumoniae

Von Natur aus resistente Organismen

Aerobe gramnegative Mikroorganismen

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

[°] Es gab keine aktualisierten Daten zum Zeitpunkt der Erstellung der Tabelle. Primäre Literatur, wissenschaftliche Standardliteratur und therapeutische Empfehlungen nehmen eine Anfälligkeit gegen den Wirkstoff an.

⁵ Die inhärente Anfälligkeit der meisten Isolate zeigt moderate Resistenz.

⁺ Zumindest eine Region zeigt Resistenzraten höher als 50 %.

¹ Die Resistenzraten in einigen Studien sind ≥ 10 %.

² Die Resistenzrate ist ≥ 10 % bei vorbehandelten Patienten.

Sonstige Informationen

Die Sensitivität bzw. Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus* spp. gegenüber Clarithromycin lässt sich durch entsprechende Tests mit Erythromycin vorhersagen.

Die Mechanismen einer erworbenen Resistenz bei Makroliden sind folgende: Efflux des Wirkstoffes durch einen aktiven Pumpmechanismus; induzierbare oder konstitutive Bildung eines Methylase-Enzyms, welches das ribosomale Ziel modifiziert; Hydrolyse von Makroliden durch Esterasen; chromosomale Mutationen, die zu Veränderungen eines 50S-ribosomalen Proteins führen. Dadurch kann es zu einer Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden, sowie Clindamycin und Lincomycin kommen. Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* sowie Penicillin-resistente Pneumokokken sind resistent gegen alle derzeit verfügbaren Beta-Lactam-Antibiotika und Makrolide, wie z.B. Clarithromycin. Die Mehrzahl der klinischen Erfahrungswerte aus kontrollierten randomisierten klinischen Studien deutet darauf hin, dass sich mit Clarithromycin in einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich in Kombination mit einem anderen Antibiotikum, wie z.B. Amoxicillin oder Metronidazol, und z.B. Omeprazol (bei vorschriftsmäßiger Dosierung) über 7 Tage bei Patienten mit gastroduodenalen Ulcera eine *H. pylori*-Eradikationsrate

von >80 % erzielen lässt. Erwartungsgemäß ergaben sich bei Patienten mit Metronidazol-resistenten *H. pylori*-Isolaten bei Baseline signifikant geringere Eradikationsraten. Aus diesem Grunde sollten bei der Wahl einer geeigneten Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori* lokale Informationen zur Prävalenz der Resistenz, sowie lokale therapeutische Richtlinien berücksichtigt werden. Darüber hinaus ist bei Patienten mit dauerhaften Infektionen die Möglichkeit der Entstehung einer sekundären Resistenz (bei Patienten mit primär sensiblen Stämmen) gegen einen antimikrobiellen Wirkstoff bei der Wahl eines neuen Behandlungsschemas zu berücksichtigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Clarithromycin wird rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert – überwiegend im Jejunum –, unterliegt jedoch einem extensiven First-Pass-Metabolismus nach oraler Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250 mg-Clarithromycin-Filmtablette beträgt ca. 50 %. Durch Nahrungsaufnahme wird die Resorption leicht verzögert; die Bioverfügbarkeit wird jedoch nicht beeinträchtigt. Deshalb können Clarithromycin-Filmtabletten unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Auf Grund seiner chemischen Struktur (6-O-Methylerythromycin) ist Clarithromycin weitgehend Magensäure-unempfindlich. Maximale Plasmaspiegel von 1–2 µg/ml Clarithromycin wurden bei Erwachsenen nach oraler Einnahme von zweimal täglich 250 mg beobachtet. Nach Einnahme von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin lag der maximale Plasmaspiegel bei 2,8 µg/ml.

Nach Anwendung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht der mikrobiologisch aktive 14-Hydroxy-Metabolit maximale Plasmakonzentrationen von 0,6 µg/ml. Der Steady state wird innerhalb von 2 Tagen nach Dosierungsbeginn erreicht.

Verteilung:

Clarithromycin penetriert gut in verschiedene Kompartimente, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200–400 l. Clarithromycin erreicht in manchen Geweben Konzentrationen, die um ein Vielfaches über den Konzentrationen des zirkulierenden Wirkstoffs liegen. Erhöhte Konzentrationen wurden sowohl in den Rachenmandeln als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin tritt auch in das Magensekret über.

Clarithromycin ist bei therapeutischen Konzentrationen zu ca. 80 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination:

Clarithromycin wird rasch und in großem Umfang in der Leber metabolisiert. Die Stoffwechselung beruht hauptsächlich auf N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifischer Hydroxylierung an der Position C14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin verläuft auf Grund der Sättigung des Leberstoffwechsels bei hoher Dosierung nicht-linear. Die Eliminationshalbwertszeit verlängerte sich von 2–4 Stunden nach Anwendung

von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin auf 5 Stunden nach Anwendung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten beträgt 5–6 Stunden.

Nach oraler Einnahme von radioaktivem Clarithromycin war die Radioaktivität zu 70–80 % im Stuhl nachweisbar. Clarithromycin wird zu ca. 20–30 % als unveränderte aktive Substanz im Urin ausgeschieden. Dieser Anteil nimmt bei einer Erhöhung der Dosis zu. Bei bestehender Niereninsuffizienz erhöhen sich die Plasmaspiegel von Clarithromycin, sofern die Dosis nicht verringert wird.

Die Gesamtplasma-Clearance wird auf ca. 700 ml/min geschätzt; die renale Clearance beträgt ca. 170 ml/min.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörungen: Eine Niereninsuffizienz führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Clarithromycin sowie der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vierwöchigen Tierversuchen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Toxizität von Clarithromycin und der Dosierung, sowie der Behandlungsdauer. Bei allen Tierarten waren die ersten Anzeichen einer Toxizität in der Leber zu beobachten, wo Läsionen bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen auftraten. Die systemischen Konzentrationen bei Exposition im Zusammenhang mit dieser Toxizität sind nicht genau bekannt; die toxische Dosierung (300 mg/kg/Tag) lag jedoch eindeutig höher als die für den Menschen empfohlene therapeutische Dosis. Kardiovaskuläre Missbildungen waren bei Ratten zu beobachten, die mit Dosierungen von 150 mg/kg/Tag behandelt wurden.

Bei in vitro- und in vivo-Studien mit Clarithromycin zeigten sich keine mutagenen Wirkungen. Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben, dass die Verabreichung von Clarithromycin bei einer Dosierung von 2 × der klinischen Dosis beim Kaninchen (i.v.) bzw. 10 × der klinischen Dosis beim Affen (p.o.) zu einer erhöhten Häufigkeit spontaner Fehlgeburten führte. Diese Dosierungen hingen mit der maternalen Toxizität zusammen. Bei Mäusen traten bei der 70fachen klinischen Dosis Gaumenspalten mit unterschiedlicher Häufigkeit (3–30 %) auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon (K 30)
Stearinsäure (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Talkum.

Filmüberzug (Opadry 20 H 52875):
Hypromellose
Propylenglycol
Hyprolose
Talkum
Titandioxid (E 171)
Chinolingelb (E 104)
Vanillin.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blisterpackung

Clarithromycin Heumann 250 mg Filmtabletten

Packungen mit 10 **N1**, 12 **N2** und 20 **N3** Filmtabletten

Klinikpackungen mit 100 (5 × 20) Filmtabletten

Clarithromycin Heumann 500 mg Filmtabletten

Packungen mit 14 **N2** und 20 **N3** Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummern

Clarithromycin Heumann 250 mg Filmtabletten
59941.00.00

Clarithromycin Heumann 500 mg Filmtabletten
59941.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

20.09.2004

10. Stand der Information

Mai 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin