

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Martindale Pharma® 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Clarithromycin als Clarithromycin-Lactobionat. Nach anweisungsgemäßer Rekonstitution (weitere Angaben siehe Abschnitt 6.6) enthält die gebrauchsfertig verdünnte Lösung etwa 2 mg/ml Clarithromycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Weißes bis weißgraues komprimiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist angezeigt, wenn bei Vorliegen der folgenden Krankheiten eine parenterale Therapie zur Behandlung von Infektionen durch Krankheitserreger erforderlich ist, die gegenüber Clarithromycin empfindlich sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- akute Exazerbation bei chronischer Bronchitis
- ambulant erworbene Pneumonie
- akute bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)
- durch Streptokokken verursachte Pharyngitis und Tonsillitis
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes

Offizielle Empfehlungen zum adäquaten Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung

Ausschließlich zur intravenösen Verabreichung.

Eine intravenöse Therapie kann für 2 bis 5 Tage erfolgen und ist gegebenenfalls als orale Therapie mit Clarithromycin fortzuführen. Die Gesamtdauer der Behandlung sollte nicht mehr als 14 Tage betragen.

Erwachsene: Die empfohlene Dosierung von Clarithromycin beträgt 1,0 Gramm täglich, aufgeteilt auf zwei Dosen zu 500 mg in entsprechender Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6).

Jugendliche (über 12 Jahren): wie bei Erwachsenen

Kinder (unter 12 Jahren): Aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird Clarithromycin für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten: wie bei Erwachsenen

Nierenfunktionsstörungen: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, deren Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt, ist die Dosis

auf die Hälfte der empfohlenen Dosis zu verringern.

Empfohlene Verabreichung:

Clarithromycin ist über eine der größeren proximalen Venen als i.v. Infusion über 60 Minuten mit einer Konzentration von etwa 2 mg/ml zu verabreichen. Die Gabe von Clarithromycin darf weder als Bolus noch als intramuskuläre Injektion erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika.

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit Ergot-Derivaten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Cisaprid, Pimozid und Terfenadin. Bei Patienten, die gleichzeitig eines dieser Arzneimittel und Clarithromycin erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-, Pimozid- bzw. Terfenadinspiegel beobachtet, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls sowie Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes führen können. Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Astemizol bzw. anderen Makroliden beobachtet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Ausscheidung von Clarithromycin erfolgt vorwiegend über Leber und Nieren. Bei der Anwendung dieses Antibiotikums bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist daher besondere Vorsicht geboten.

Die längere oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien oder Pilze führen. Bei einem Auftreten von Superinfektionen ist die Behandlung mit Clarithromycin abzubrechen und eine angemessene Therapie zu beginnen.

Für die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin gab es, insbesondere bei älteren Patienten, Berichte aus der Anwendungsbeobachtung über eine Colchicin-Toxizität. In einigen Fällen waren Patienten mit Niereninsuffizienz betroffen, und bei diesen Patienten gab es einige Todesfälle (siehe Abschnitt 4.5).

Da innerhalb der EU die Resistenzhäufigkeit von *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* gegenüber Makroliden sehr unterschiedlich ausgeprägt ist, müssen vor Ort erhobene Daten in Betracht gezogen werden, falls Clarithromycin in einem der aufgeführten Anwendungsgebiete eingesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Der Clarithromycin-Abbau erfolgt durch das Enzym CYP3A4, daher können starke Inhibitoren dieses Enzyms den Clarithromycin-Abbau hemmen, was zu erhöhten Clarithromycin-Plasmakonzentrationen führen kann.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Ritonavir (200 mg Ritonavir, dreimal täglich) ein Inhibitor des Clarithromycin-Abbaus ist (500 mg Clarithromycin, zweimal täglich). Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Ritonavir erhöhen sich C_{max} , C_{min} und AUC um 31, 182 bzw. 77%. Die Bildung des aktiven Metaboliten 14-(R)-Hydroxy-Clarithromycin war fast vollständig inhibiert. Auch wenn bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Verringerung der Clarithromycindosis erforderlich ist, darf die tägliche Clarithromycindosis maximal 1 g betragen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisverringerung in Betracht zu ziehen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30–60 ml/min (0,5–1 ml/s) ist die Clarithromycin-Dosis auf die Hälfte zu verringern und bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min (< 0,5 ml/s) ist die Dosis auf ein Viertel zu reduzieren.

Obwohl sich die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und Omeprazol bei gleichzeitiger Anwendung erhöhen können, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Erhöhte Clarithromycin-Plasmakonzentrationen können ebenfalls bei einer Koapplikation mit Antazida oder Ranitidin auftreten; es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Produkte mit Johanniskraut) können den Clarithromycin-Abbau anregen. Infolgedessen kann es zu einer verminderten Arzneimittelwirksamkeit aufgrund subtherapeutischer Clarithromycin-Konzentrationen kommen. Bei eindeutiger Indikation von Clarithromycin kann es erforderlich sein, die Dosis von Clarithromycin zu erhöhen und seine Wirksamkeit und Sicherheit engmaschig zu überwachen. Außerdem kann eine Überwachung der Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Induktors erforderlich sein, da seine Konzentration aufgrund einer CYP3A4-Inhibition durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die betreffende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für den verabreichten CYP3A4-Induktor).

Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Clarithromycin hat im Serum zu einer erhöhten Rifabutinkonzentration und einer verminderten Clarithromycin-Konzentration geführt und außerdem das Risiko für eine Uveitis erhöht.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit dem CYP3A4-Induktor Efavirenz wurde für Clarithromycin eine Verringerung der AUC um 39% sowie eine Vergrößerung der AUC um 34% für den aktiven 14-OH-Hydroxy-Metaboliten beobachtet.

Auswirkungen von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

Clarithromycin ist ein Inhibitor des metabolisierenden Enzyms CYP3A4 sowie des transportaktiven p-Glykoproteins.

Die inhibierende Konzentration verschiedener CYP3A4-Substrate lässt sich nur schwer vorhersagen. Im Rahmen einer Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die als CYP3A4-Substrat fungieren, darf Clarithromycin daher nur bei engmaschiger Überwachung der Plasmakonzentrationen, der therapeutischen Wirkungen bzw. der Nebenwirkungen des CYP3A4-Substrats angewendet wer-

den. Für Arzneimittel, die in Kombination mit Clarithromycin verabreicht werden und die als CYP3A4-Substrate dienen, ist eine Dosisverringerung erforderlich. Andernfalls sollte die Behandlung mit diesen Arzneimitteln während einer Therapie mit Clarithromycin ausgesetzt werden.

Arzneimittel mit potenzieller Verlängerung des QT-Intervalls

Clarithromycin wird als Hemmstoff für den Abbau von Cisaprid und Terfenadin angesehen, der die Terfenadin-Plasmakonzentration auf das Zwei- bis Dreifache steigert. Dies geht einher mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern sowie Torsade de Pointes. Gleichartige Symptome wurden bei Patienten berichtet, die Pimozid in Kombination mit Clarithromycin erhielten. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Terfenadin, Cisaprid, Pimozid und Astemizol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Torsade de Pointes wurde für Patienten berichtet, die Clarithromycin in Kombination mit Chinidin oder Disopyramid erhielten. Diese Kombinationen sind daher zu vermeiden oder es muss eine engmaschige Überwachung der Plasmakonzentrationen von Chinidin oder Disopyramid erfolgen. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Besondere Vorsicht ist geboten, falls Clarithromycin Patienten verabreicht wird, die bereits andere Arzneimittel erhalten, die möglicherweise das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

Ergotaminhaltige Vasokonstriktionen (z. B. Dihydroergotamin, Ergotamin)

Berichte aus der Anwendungsbeobachtung deuten darauf hin, dass die Kombination von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Ergot-Toxizität einhergeht, die durch Vasospasmen und Ischämien der Extremitäten und anderer Gewebe einschließlich des Zentralnervensystems charakterisiert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase

Clarithromycin wirkt als Hemmstoff für den Abbau einiger Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, was eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen dieser Substanzen bewirkt. Für Patienten, die Clarithromycin und Simvastatin oder Lovastatin erhielten, wurde in seltenen Fällen in Verbindung mit einer erhöhten Plasmakonzentration das Auftreten von Rhabdomyolyse berichtet. Clarithromycin kann gleichartige Wechselwirkungen mit Atorvastatin bewirken. Ist bei Patienten, die Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin erhalten, eine Behandlung mit Clarithromycin angezeigt, so sind diese Patienten auf Anzeichen für das Auftreten von Myopathie zu überwachen.

Benzodiazepine

Die kombinierte Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (250 mg, zweimal täglich) bewirkte eine Vergrößerung der AUC von Midazolam bei i.v.-Gabe um den Faktor 2,7 bzw. bei oraler Gabe um den Faktor 7. Die Kombination von Midazolam-Tabletten und Clarithromycin ist zu vermeiden. Bei intravenöser Kombination von Midazolam und Clarithromycin muss eine eng-

maschige Überwachung der Patienten erfolgen. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Anwendung anderer Benzodiazepine zu ergreifen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden. Dies gilt insbesondere für Triazolam wie auch für Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A4 abgebaut werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) ist eine Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Durch die Kombination von oralem Clarithromycin mit Cyclosporin oder Tacrolimus werden die C_{min} -Plasmakonzentrationen von Cyclosporin und Tacrolimus mehr als verdoppelt; gleichartige Effekte sind für Sirolimus zu erwarten.

Wird bei Patienten, die eines der erwähnten Immunsuppressiva erhalten, eine Behandlung mit Clarithromycin aufgenommen, muss die Plasmakonzentration von Cyclosporin, Tacrolimus beziehungsweise Sirolimus sorgfältig überwacht werden, gegebenenfalls ist ihre Dosis zu verringern.

Wird die Behandlung mit Clarithromycin bei diesen Patienten abgebrochen, so muss zur Vornahme von Dosisanpassungen ebenfalls eine sorgfältige Überwachung der Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus erfolgen.

Durch das p-Glykoprotein transportierte Arzneimittel

Clarithromycin ist ein potenter Inhibitor des Transportproteins p-Glykoprotein (PGP). Dies könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Wirkstoffen führen, deren Transport über diesen Transporter erfolgt. In Organen, in denen PGP als Verteilungsschranke fungiert (z. B. ZNS), kann dies gleichermaßen zu einer größeren Verteilung dieser Wirkstoffe führen.

Die Konzentration des PGP-Substrats Digoxin kann in Kombination mit Clarithromycin erhöht sein. Eine Überwachung der Plasmakonzentration von Digoxin ist zu Beginn oder Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit Clarithromycin zu erwägen, da eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Colchicin ist sowohl ein Substrat für CYP3A wie auch für den Effluxtransporter p-Glykoprotein (PGP). Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin kann die Inhibition von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin eine gesteigerte Exposition gegenüber Colchicin bewirken. Die Patienten sind auf klinische Symptome einer Colchicin-Toxizität zu überwachen.

Theophyllin

Die Verabreichung von Clarithromycin an Patienten, die gleichzeitig Theophyllin erhalten, geht mit einer Erhöhung der Theophyllin-Serumkonzentration und potenzieller Theophyllin-Toxizität einher.

Warfarin

Die Anwendung von Clarithromycin bei Patienten, die ebenfalls Warfarin erhalten, kann zu einer Potenzierung der Wirkung von Warfarin führen. Bei diesen Patienten muss eine häufige Überprüfung der Prothrombinzeit vorgenommen werden.

Zidovudin

Die kombinierte orale Gabe von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin an HIV-inf-

zierte Erwachsene kann zu verringerten Steady-state-Konzentrationen von Zidovudin führen. Da man davon ausgeht, dass diese Interaktion bei Erwachsenen auf einer Interferenz von Clarithromycin mit dem gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin beruht, sollte diese Wechselwirkung bei einer intravenösen Verabreichung von Clarithromycin unproblematisch sein. Diese Wechselwirkung lässt sich bei oralem Clarithromycin weitgehend durch eine Staffelung der Dosen umgehen. Für weitere Informationen siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Clarithromycin-Tabletten. Gleichartige Reaktionen wurden bei Kindern nicht beschrieben.

Die Anwendung von Clarithromycin bei Patienten, die gleichzeitig andere Medikamente erhalten, die über das Zytochrom-P-450-System verstoffwechselt werden (z. B. Cimetostazol, Methylprednisolon, Sildenafil, Vinblastin), kann mit einem Anstieg der Serumkonzentrationen dieser anderen Arzneimittel einhergehen.

Es konnte gezeigt werden, dass für Clarithromycin keine Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin während Schwangerschaft und Stillzeit wurde bislang noch nicht nachgewiesen. Clarithromycin sollte daher während Schwangerschaft und Stillzeit nur nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Die Daten von 200 exponierten Schwangeren erbrachten keinen klaren Nachweis für teratogene Effekte oder Nebenwirkungen auf die Gesundheit des Neugeborenen. Die Daten einer begrenzten Anzahl Schwangerer, die während des ersten Trimenons exponiert waren, weisen auf ein möglicherweise erhöhtes Abortrisiko hin. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Clarithromycin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Kindern können daher Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute auftreten, sodass das Stillen gegebenenfalls unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist in Erwägung zu ziehen. Der Nutzen einer Behandlung für die Frau ist gegen das mögliche Risiko für das Kind abzuwägen.

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

Clarithromycin hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Untenstehend sind diejenigen Nebenwirkungen aufgeführt, die nicht nur in Einzelfällen berichtet wurden, die Auflistung erfolgt nach den Organsystemen und Häufigkeiten.

Die Häufigkeit ist entsprechend der folgenden Konvention definiert:

- Sehr häufig (> 1/10)
- Häufig (> 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)
- Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelfällen

Siehe Tabelle

4.9 Überdosierung

Für die intravenöse Verabreichung von Clarithromycin liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen vor. Es deuten jedoch Berichte darauf hin, dass bei oraler Aufnahme von großen Mengen Clarithromycin mit der Entstehung gastrointestinaler Symptome zu rechnen ist. Eine Überdosierung begleitende Nebenwirkungen sind durch Magenspülung und unterstützende Maßnahmen zu behandeln.

Es ist nicht zu erwarten, dass die Clarithromycin-Serumkonzentrationen durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse wahrnehmbar beeinflusst werden.

Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Anamnese zeigte nach der Aufnahme von 8 Gramm Clarithromycin einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide, ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Clarithromycin beruht auf einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch seine Bindung an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen.

Eine antibakterielle Wirkung kommt auch dem 14(R)-Hydroxy-Metaboliten von Clarithromycin zu, der beim Menschen als Abbauprodukt der Stammsubstanz auftritt. Die MHK-Werte dieses Metaboliten sind gegenüber den MHK-Werten der Stammsubstanz entweder gleich oder um den Faktor 2 höher. Dies gilt nicht für *H. influenzae*, denn hierbei ist der 14-Hydroxy-Metabolit doppelt so aktiv wie die Stammverbindung.

PK/PD-Verhältnis

Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter zur Vorhersage der Makrolid-Aktivität sind noch nicht schlüssig festgelegt. Die beste Korrelation zur Clarithromycin-Wirkbarkeit scheint durch den Index MHK pro Zeit (t/MHK) gegeben. Da jedoch in den Geweben des Atmungstrakts und den Flüssigkeiten der epithelialen Auskledungen höhere Clarithromycin-Konzentrationen erzielt werden als im Plasma, sind zur Vorhersage des Ansprechens bei Atemwegsinfektionen auf Plasmakonzentrationen beruhende Parameter unter Umständen ungeeignet.

| | |
|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig (> 1/100 and < 1/10) | Orale Candidose |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Gelegentlich (> 1/1000 und < 1/100) Selten (> 1/10.000 and < 1/1.000) | Leukopenie Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems Gelegentlich (> 1/1.000 und < 1/100) | Allergische Reaktionen, die vom Exanthem bzw. Urtikaria zu schweren anaphylaktischen Reaktionen reichen |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Selten (> 1/10.000 und < 1/1.000) | Hypoglykämie, insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung antidiabetischer Wirkstoffe und Insulin |
| Psychiatrische Erkrankungen Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfällen) | Angstzustände, Insomnie, Halluzinationen, Psychosen, Desorientiertheit, Depersonalisation, unangenehme Träume, Verwirrtheit |
| Erkrankungen des Nervensystems Häufig (> 1/100 und < 1/10) Selten (> 1/10.000 und < 1/1.000) Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfällen) | Kopfschmerzen, veränderte Geruchswahrnehmung Krämpfe Benommenheit, Schwindel, Parästhesien |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Selten (> 1/10.000 und < 1/1.000) | Tinnitus, reversibler Gehörverlust |
| Herzkrankungen Selten (> 1/10.000 und < 1/1.000) | Verlängertes QT-Intervall, ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes |
| Gefäßerkrankungen Häufig (> 1/100 und < 1/10) | Phlebitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig (> 1/100 und < 1/10) Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfällen) | Nausea, Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, reversible Verfärbungen von Zähnen und Zunge, Glossitis, Stomatitis, Störungen der Geschmackswahrnehmung Pankreatitis, pseudomembranöse Colitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen Gelegentlich (> 1/1.000 und < 1/100) Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfällen) | Leberfunktionsstörungen (normalerweise vorübergehend und reversibel), Hepatitis, Cholestasesyndrom, Ikterus Tödliches Leberversagen (insbesondere bei Patienten mit bereits bestehenden Lebererkrankungen oder bei Patienten, die eine Behandlung mit anderen hepatotoxischen Präparaten erhalten) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Gelegentlich (> 1/1.000 und < 1/100) Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfällen) | Exantheme, Urtikaria Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen Gelegentlich (> 1/1.000 und < 1/100) | Arthralgie, Myalgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfällen) | Interstitielle Nephritis, Niereninsuffizienz |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig (> 1/100 und < 1/10) | Schmerzempfindlichkeit am Verabreichungsort |
| Untersuchungen Häufig (> 1/100 und < 1/10) Gelegentlich (> 1/1000 und < 1/100) | erhöhter Blut-Harnstoff-Stickstoff Verlängerte Prothrombin-Zeit (erhöhter INR) Erhöhtes Plasmakreatinin Erhöhte Lebertransaminasen |

EUCAST-Grenzwerte: Makrolide, Lincosamide, Streptogramine – EUCAST klinische MHK-Grenzwerte 2008-06-19 (V. 1.2)

| Makrolide Lincosamide Streptogramine (MLS) Antimikrobielle Substanzen | | Speziesabhängige Grenzwerte (S≤/R>) | | | | | | | | | | | | | Nichtspezies- abhängige Grenzwerte ^A S≤/R> | |
|--|----|-------------------------------------|-------------|---------------|----------------|--------------|--------------------------|---------------|---------------------|-------------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------|--|-------------------------|
| | | Enterobacteriaceae | Pseudomonas | Acinetobacter | Staphylococcus | Enterococcus | Streptococcus A, B, C, G | S. pneumoniae | Andere Streptococci | H. influenzae | M. catarrhalis | N. gonorrhoeae | N. meningitidis | Gramnegative Anaerobier | | Grampositive Anaerobier |
| Clarithromycin ^{BC} | RD | – | – | – | 1/2 | – | 0,25/0,5 | 0,25/0,5 | IE | 1/32 ^D | 0,25/0,5 | – | – | – | – | IE |

- A. Nicht-speziesabhängige Grenzwerte wurden vorwiegend anhand von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen verschiedener Spezies. Sie werden ausschließlich für Spezies verwendet, die nicht in der Tabelle oder in Fußnoten erwähnt werden. Die pharmakodynamischen Daten zur Berechnung der Makrolide, Lincosamine sowie Streptogramine nicht-speziesabhängiger Grenzwerte sind nicht robust, daher IE.
- B. Erythromycin kann verwendet werden zur Bestimmung der Empfindlichkeit der aufgelisteten Bakterien gegenüber den anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin). Intravenös verabreichte Makrolide sind wirksam gegenüber *Legionella pneumophila* (Erythromycin-MHK ≤ 1 mg/l für Wildtypisolate). Makrolide wurden bei der Behandlung von Infektionen mit *Campylobacter jejuni* (Erythromycin-MHK ≤ 4 mg/l für Wildtypisolate) angewendet. Azithromycin wurde bei der Behandlung von Infektionen mit *S. typhi* (MHK ≤ 16 mg/l für Wildtypisolate) sowie *Shigella* spp. verwendet.
- C. Clarithromycin wird zur Eradikation von *H. pylori* (MHK ≤ 0,25 mg/l für Wildtypisolate) verwendet.
- D. Die Korrelation zwischen den *H. influenzae*-Makrolid-MHK und dem klinischen Ergebnis ist schwach. Für die Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika wurde daher der Wildtyp *H. influenzae* als mittlerer Bezugswert gewählt.

Mechanismen der Resistenz

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann aufgrund der folgenden Mechanismen bestehen:

Modifikation der Zielstruktur: Aufgrund einer Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen verringert, vermittelt wird dies durch das *ermB*-Gen. Das Ergebnis ist eine hochgradige Resistenz gegenüber Makroliden (M) sowie eine Kreuzresistenz gegenüber Lincosamiden (L) und Streptogramin-B-Antibiotika (S_B), der sogenannte MLS_B-Phänotyp.

Aktiver Efflux des Wirkstoffs: Eine Resistenz kann auf einer Erhöhung der Anzahl aktiver Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran (als M-Phänotyp bezeichnet) beruhen. Bei Pneumokokken wird die aktive Sekretion des Wirkstoffs durch eine membrangebundene Effluxpumpe vermittelt, für die das *mefA*-Gen kodiert. Dieser Mechanismus bewirkt eine schwache bis mittlere Resistenz.

Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist klinisch nur von untergeordneter Bedeutung.

Siehe Tabelle oben

Empfindlichkeit:

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind (insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen) lokale Informationen zur Resistenzsituation wünschenswert. Gegebenenfalls ist der Rat von Experten einzuholen, falls die lokale Prävalenz der Resistenz derartig gesteigert ist, dass der Nutzen des Wirkstoffs bei wenigstens einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

| |
|--|
| 1. Üblicherweise empfindliche Spezies |
| <i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ^S |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |

| |
|--|
| Andere Mikroorganismen |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> ^o |
| <i>Legionella pneumophila</i> ^o |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o |
| 2. Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können |
| Aerobe grampositive Mikroorganismen |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensitiv) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹ |
| 3. Von Natur aus resistente Spezies |
| Aerobe gramnegative Mikroorganismen |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella</i> spp. |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |

- ^o Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Tabellen lagen keine Daten vor. In der Primärliteratur, den Referenzarbeiten und den Behandlungsempfehlungen wird Empfindlichkeit angenommen.
- ^S Die meisten Isolate weisen eine mittlere natürliche Empfindlichkeit auf.
- ⁺ Die Resistenzrate liegt in mindestens einer Region über 50%.
- ¹ Die Resistenzrate beträgt in manchen Studien ≥ 10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetiken von Clarithromycin und des 14-Hydroxy-Metaboliten sind nicht-linear; bei intravenöser Gabe wird der Steady-State an Tag 3 erreicht.

Verteilung

Clarithromycin tritt rasch in verschiedene Körpergewebe und -flüssigkeiten über. Bei Erwachsenen beträgt das Verteilungsvolu-

men 200 bis 400 Liter. Es konnte gezeigt werden, dass die Gewebekonzentrationen in der Lunge und den Tonsillen gegenüber der Konzentration des zirkulierenden Wirkstoffs um ein Mehrfaches erhöht waren.

In therapeutischen Konzentrationen liegt Clarithromycin zu 80% an Plasmaproteine gebunden vor.

Biotransformation und Eliminierung

Clarithromycin wird in der Leber rasch und in großem Ausmaß durch das Zytochrom-P-450-Enzymsystem abgebaut. Der mikrobiologisch aktive Metabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin entsteht als Effekt der ersten Passage, ein Nachweis hierfür ist die niedrigere Bioverfügbarkeit des Metaboliten nach intravenöser Verabreichung.

Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Clarithromycin wurde 70–80% der Radioaktivität in den Fäzes gefunden. Etwa 20–30% der Clarithromycin-Dosis werden in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten Toxizität an Mäusen und Ratten lag die mittlere letale Dosis über der höchsten zur Anwendung zulässigen Dosis (5 g/kg).

In Studien mit wiederholter Gabe wurde ein Bezug der Toxizität zu Dosis, Behandlungsdauer und Tierart ermittelt. Hierbei waren Hunde empfindlicher als Primaten oder Ratten. Zu den wichtigsten klinischen Anzeichen für Toxizität gehörten Erbrechen, Schwäche, verringerte Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme, Speichelfluss, Dehydrierung und Hyperaktivität. Bei allen Spezies war die Leber bei toxischen Dosen das primäre Zielorgan. Die Hepatotoxizität war

durch einen frühzeitigen Anstieg in den Leberfunktionstests nachweisbar. Das Absetzen des Wirkstoffs führte im Allgemeinen zu einer Rückkehr oder Tendenz zu unauffälligen Testergebnissen. Zu den weniger häufig betroffenen Geweben gehörten der Magen, der Thymus, weitere lymphoide Gewebe sowie die Nieren.

Konjunktivale Injektion und Lakrimation traten nur bei Hunden im Bereich fast therapeutischer Dosen auf. Bei einer massiven Dosierung von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen Hornhauttrübungen und/oder Ödeme.

In Fertilitäts- und Reproduktionsstudien an Ratten traten keine Nebenwirkungen auf. Studien zur Teratogenität an Ratten (Wistar (p.o.) und Sprague-Dawley (p.o. und i.v.)), New Zealand White Rabbits und Javaneraffen ergaben für Clarithromycin keinen Hinweis auf Teratogenität. In einer weiteren ähnlichen Studie an Sprague-Dawley-Ratten ergab sich jedoch eine geringe Inzidenz (6%) kardiovaskulärer Fehlbildungen, die offenbar auf die spontane Expression genetischer Veränderungen zurückzuführen waren. Zwei Studien an Mäusen zeigten eine variable Inzidenz (3–30%) von Gaumenspalten. Bei Affen wurden Aborte beobachtet, dies jedoch nur bei Dosen, die eindeutig toxisch für die Muttertiere waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactobionsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend. Die Verdünnung von Clarithromycin darf jedoch ausschließlich mit den empfohlenen Verdünnungsmitteln erfolgen. Nicht zu verwenden mit Verdünnungsmitteln, die Konservierungsstoffe oder anorganische Salze enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet 4 Jahre.

Zubereitete bzw. verdünnte Lösungen: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 6 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das zubereitete und verdünnte Produkt sofort angewendet werden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2–8°C, es sei denn, die Zubereitung/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 30°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus durchsichtigem Typ-II-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen für Lyophilisate, versiegelt mit Flip-Off-Kappe aus Aluminium.

Packungsgrößen: 30 ml-Durchstechflasche. Erhältlich als Einzelpackung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Clarithromycin ist als intravenöse Infusion über 60 Minuten zu verabreichen. Die Konzentration in der Lösung sollte etwa 2 mg/ml betragen. Die Gabe von Clarithromycin darf weder als Bolus noch als intramuskuläre Injektion erfolgen.

Verdünnung:

Alle Lösungen sind mittels aseptischer Techniken herzustellen.

Schritt 1: Zugabe von 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (PhEur) in die Durchstechflasche, um eine 5%ige Ausgangslösung (50 mg/ml) zu erhalten. Zwischen 2 und 8°C lagern.

Schritt 2: Zugabe von 10 ml der Lösung aus Schritt 1 zu 250 ml eines geeigneten Verdünnungsmittels, um eine Endkonzentration von etwa 2 mg/ml zu erhalten. Zwischen 2 und 8°C lagern.

WICHTIG: BEIDE VERDÜNNUNGSSCHRITTE MÜSSEN VOR DER ANWENDUNG ERFOLGEN.

Nach der Zubereitung bildet das weiße bis grau-weiße lyophilisierte, komprimierte Pulver eine klare Lösung.

Die Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung ist vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Zur Anwendung kommen darf ausschließlich eine optisch klare Lösung, die frei von Schwebstoffen ist.

Geeignete Verdünnungsmittel sind:

- Dextroselösung 50 mg/ml (5%) für Infusionszwecke in Ringer-Laktatlösung
- Dextroselösung 50 mg/ml (5%) für Infusionszwecke
- Ringer-Laktatlösung
- Dextrose 50 mg/ml (5%) in Kochsalzlösung 3 mg/ml (0,3%) für Infusionszwecke
- Dextroselösung 50 mg/ml (5%) in Kochsalzlösung 4,5 mg/ml (0,45%) für Infusionszwecke
- Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) für Infusionszwecke

Zur einmaligen Anwendung. Unbenutzte Lösungen entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER UND INHABER DER ZULASSUNG

ALTAMEDICS GmbH
Technologiepark Köln
Eupener Strasse 135–137
50933 Köln
Telefon: 0221-277 299 100
Telefax: 0221-277 299 110
info@altamedics.de

Zulassungsinhaber:

Martindale Pharmaceuticals Limited
Bampton Road, Harold Hill
RM3 8UG Romford, Essex
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

73386.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin