

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clarithrobeta 250 mg Filmtabletten

Clarithrobeta 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clarithrobeta 250 mg:

Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil: 7,2 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Clarithrobeta 500 mg:

Jede Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil: 10,8 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, oblong, konvex mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithrobeta ist angezeigt zur Therapie Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren bei folgenden akuten und chronischen bakteriellen Infektionen, verursacht durch Clarithromycin-empfindliche Erreger (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Leichte bis moderate ambulant erworbene Pneumonie
- Akute bakterielle Sinusitis
- Bakterielle Pharyngitis
- Leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und der Weichteile wie Follikulitis, Zellulitis und Erysipel

In adäquater Kombination, entsprechend antibakterieller Therapieschemata und einem einschlägigen Ulkus-Therapeutikum zur Eradikation von *Helicobacter pylori*, bei Patienten mit Ulzera, die durch *Helicobacter pylori* verursacht wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu

berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)

Die übliche Dosierung beträgt 2-mal täglich 250 mg.

Bei schweren Infektionen kann die Dosierung auf 2-mal täglich 500 mg erhöht werden.

Kinder unter 12 Jahre

Die Verwendung von Clarithromycin wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Verwenden Sie pädiatrische Clarithromycin-Suspensionen.

Es wurden klinische Studien bei Kindern ab 6 Monate bis 12 Jahre unter Verwendung von pädiatrischer Clarithromycin-Suspension durchgeführt.

Für Kinder mit einem Körpergewicht über 30 kg kann die Dosierung für Erwachsene angewendet werden.

Ältere Patienten: wie bei Erwachsenen.

Beseitigung von *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen

Während einer Eradikationstherapie bei Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren infolge einer *H. pylori*-Infektion, kann Clarithromycin in einer Dosis von 2-mal täglich 500 mg gegeben werden. Die allgemeinen Empfehlungen für *H. pylori*-Eradikationen sollten beachtet werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist in der Regel nicht erforderlich, außer bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis halbiert werden, z. B. 1-mal täglich 250 mg oder bei schwereren Infektionen 2-mal täglich 250 mg. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung nicht über 14 Tage hinausgehen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Clarithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Dauer der Behandlung:

Die Behandlungsdauer mit Clarithromycin ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und muss in jedem Fall vom Arzt festgelegt werden.

- Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 6-14 Tage.
- Nach Abklingen der Symptome sollte die Behandlung noch mindestens über 2 Tage fortgesetzt werden.
- Bei *Streptococcus pyogenes*-Infektionen (beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A) sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen.
- Kombinationstherapie zur Eradikation einer *Helicobacter-pylori*-Infektion:
Die allgemeinen Empfehlungen für *Helicobacter-pylori*-Eradikationen sollten beachtet werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme von Clarithromycin Filmtabletten kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneistoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin, da dies zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da dies zu Ergotismus führen kann.
- Clarithromycin sollte bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen einschließlich Torsade de pointes aufgetreten sind, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Aufgrund des Risikos einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse sollte Clarithromycin nicht gleichzeitig mit den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) Lovastatin oder Simvastatin eingenommen werden, da diese im Wesentlichen durch CYP3A4 metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin sollte bei Patienten mit Hypokaliämie nicht angewendet werden (Gefahr einer Verlängerung des QT-Intervalls, siehe Abschnitt 4.4).
- Clarithromycin sollte bei Patienten, die an schwerem Leberversagen in Verbindung mit einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, nicht angewendet werden.
- Wie bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren sollte Clarithromycin nicht zusammen mit Colchicin angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Clarithromycin sollte in der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft, nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vom Arzt verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).
- Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte das Antibiotikum daher mit Vorsicht verabreicht werden. Auch bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz sollte Clarithromycin mit Vorsicht gegeben werden.
- Es wurden Fälle von letalem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder nahmen weitere hepatotoxische Arzneimittel ein. Die Patienten sollten informiert werden, die Behandlung abzubrechen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn sich Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung wie z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder Empfindlichkeit des Bauchs entwickeln.
- Bei fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Makrolide, wurde über eine pseudomembranöse Kolitis berichtet, deren Schweregrad von mild bis lebensbedrohlich reichen kann. Bei der Anwendung fast aller antibakteriellen Wirkstoffe einschließlich Clarithromycin wurde von einer *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) berichtet, deren Schweregrad von einer leichten Diarrhö bis zu einer letalen Kolitis reichen kann. Durch die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert sich die normale Dickdarmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Bei allen Patienten, die nach Anwendung eines Antibiotikums eine Diarrhö

entwickeln, muss eine CDAD in Betracht gezogen werden. Es ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, da ein Auftreten der CDAD über zwei Monate nach der Verabreichung von antibakteriellen Wirkstoffen berichtet wurde. Deshalb sollte ungeachtet der Indikation eine Unterbrechung der Clarithromycin-Therapie in Betracht gezogen werden. Es sollten mikrobiologische Tests durchgeführt und mit einer geeigneten Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind zu vermeiden.

- Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin zusammen mit Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen wie Triazolam und Midazolam ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).
- Vorsicht ist geboten in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden. Die Gleichgewichts- und Hörfunktion sollte während und nach der Behandlung überwacht werden.
- Aufgrund des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer Erkrankung der Herzkranzgefäße, einer schweren Herzinsuffizienz, Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) oder bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit angeborener oder nachweisbar erworbener Verlängerung des QT-Intervalls oder mit ventrikulären Arrhythmien in der Anamnese darf Clarithromycin nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Pneumonie: In Anbetracht der sich herausbildenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist es wichtig, dass bei der Verschreibung von Clarithromycin gegen eine ambulant erworbene Pneumonie ein Sensibilitätstest durchgeführt wird. Bei einer stationär erworbenen Pneumonie sollte Clarithromycin in Verbindung mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika angewendet werden.
- Leichte bis mäßige Haut- und Weichteilinfektionen: Solche Infektionen werden meist durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide gegen Makrolide resistent sein können. Deshalb ist es wichtig, dass ein Sensibilitätstest durchgeführt wird. In Fällen, in denen keine Betalactam-Antibiotika angewendet werden können (z. B. Allergie), können andere Antibiotika wie beispielsweise Clindamycin das Arzneimittel der ersten Wahl sein. Gegenwärtig sollen Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen eine Rolle spielen, z. B. bei den durch *Corynebacterium minutissimum* verursachten Infektionen (Erythrasma), Acne vulgaris, Erysipel und in Situationen, in denen eine Penicillinbehandlung nicht angewendet werden kann.
- Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse sollte die Clarithromycin-Therapie sofort unterbrochen und dringend mit einer geeigneten Behandlung begonnen werden.
- Clarithromycin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Induktor des CYP3A4-Enzyms behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- *HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)*: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit

Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Verordnung von Clarithromycin mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, welche, gleichzeitig Clarithromycin und Statine einnahmen, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. In Situationen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung der Statine zu verschreiben. Die Verwendung eines anderen Statins, das CYP3A-unabhängig metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

- *Orale Hypoglykämika/Insulin:* Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Hypoglykämika (z. B. Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu einer signifikanten Hypoglykämie führen. Es wird eine sorgfältige Glukoseüberwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- *Orale Antikoagulanzen:* Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit Phenprocoumon oder Warfarin besteht das Risiko einer schweren Hämorrhagie sowie eines signifikanten Anstiegs der International Normalized Ratio (INR) und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Patienten gleichzeitig mit Clarithromycin und oralen Antikoagulanzen behandelt werden, sollten INR und Prothrombinzeiten häufig kontrolliert werden.
- Die Anwendung einer antimikrobiellen Therapie wie z. B. Clarithromycin zur Behandlung einer *H. pylori-Infektion* kann zur Selektion von arzneimittelresistenten Organismen führen.
- Die längerfristige Anwendung kann wie auch bei anderen Antibiotika zu einer Kolonisierung mit einer größeren Zahl unempfindlicher Bakterien und Pilze führen. Tritt eine Superinfektion auf, sollte mit einer geeigneten Behandlung begonnen werden.
- Zu beachten ist auch die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden sowie Lincomycin und Clindamycin.

Clarithromycin-beta-Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Terfenadin-Metabolismus verändern, was zu höheren Terfenadin-Spiegeln führt. Dies stand gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes in Zusammenhang (siehe Abschnitt 4.3). Bei einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Serumspiegels des sauren Terfenadin-Metaboliten und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, was keine klinisch feststellbare Wirkung zur Folge hatte. Ähnliche Wirkungen wurden bei der gleichzeitigen Einnahme von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Berichte nach dem Inverkehrbringen lassen darauf schließen, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einem akuten Ergotismus in Zusammenhang stand, der durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben einschließlich des Zentralnervensystems gekennzeichnet war. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt), da diese Statine im Wesentlichen durch CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin deren Plasmakonzentration erhöht, was zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse führt. Bei Patienten, welche Clarithromycin gemeinsam mit diesen beiden Statinen einnahmen, wurden Fälle von Rhabdomyolyse gemeldet. Falls die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während des Behandlungsverlaufes unterbrochen werden.

Bei der Verschreibung von Clarithromycin mit Statinen ist Vorsicht angezeigt. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung der Statine zu verschreiben. Die Verwendung eines anderen Statins, das CYP3A-unabhängig metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen. Die Patienten sollten hinsichtlich der Zeichen und Symptome einer Myopathie sorgfältig überwacht werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Induktoren von CYP3A (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können die Metabolisierung von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Konzentrationen von Clarithromycin und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Weiterhin könnte eine Überwachung der Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors nötig sein, da diese wegen der durch Clarithromycin verursachten Hemmung von CYP3A erhöht sein können (siehe auch in den entsprechenden Produktinformationen für den verwendeten CYP3A4-Induktor). Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Clarithromycin führte zu einem Anstieg des Rifabutin-Serumspiegels und einer Verringerung des Clarithromycin-Serumspiegels, verbunden mit einem erhöhten Uveitis-Risiko.

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt oder wird vermutet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin beeinflussen; gegebenenfalls sollten eine Clarithromycin-Dosisanpassung oder alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems wie z. B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können die Verstoffwechslung von Clarithromycin beschleunigen und so die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, während sie die Plasmaspiegel von 14-OH-Clarithromycin, einem ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten, erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, könnte bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Enzyminduktoren die beabsichtigte therapeutische Wirkung beeinträchtigt werden.

Etravirin

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

Fluconazol

Die gleichzeitige Anwendung von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin führte bei 21 gesunden Probanden zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-State-Konzentration (C_{\min}) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC (Area Under the Curve) um 33 % bzw. 18 %. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von alle acht Stunden 200 mg Ritonavir und alle 12 Stunden 500 mg Clarithromycin zu einer ausgeprägten Hemmung der Clarithromycin-Verstoffwechslung führte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir nahm die maximale Konzentration (C_{\max}) von Clarithromycin um 31 %, die minimale Konzentration (C_{\min}) von Clarithromycin um 182 % und die AUC um 77 % zu. Es wurde eine im Wesentlichen komplette Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin festgestellt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduzierung erforderlich sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten jedoch die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CL_{CR}) von 30 bis 60 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit $CL_{CR} < 30$ ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % verringert werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir sollte eine Clarithromycin-Dosis von 1 g/Tag nicht überschritten werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Proteaseinhibitoren einschließlich Atazanavir und Saquinavir angewendet wird (siehe Abschnitt unten „Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen“).

Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, das als CYP3A-Hemmer bekannt ist, und einem Arzneimittel, das hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt wird, kann mit einer Erhöhung der Arzneimittelkonzentrationen in Zusammenhang stehen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation verstärken oder verlängern könnten. Clarithromycin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche als CYP3A-Enzymsubstrate bekannt sind, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat einen engen Sicherheitsspielraum aufweist (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat weitgehend über dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Dosisanpassungen können in Betracht gezogen werden und wenn möglich sollten die Serumkonzentrationen der hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, eng überwacht werden.

Von den folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie über das gleiche CYP3A-Isoenzym verstoffwechselt werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Mutterkornalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumon, Warfarin), Pimozid, Quinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel, mit denen Wechselwirkungen durch ähnliche Mechanismen über andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems bestehen, sind u. a. Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

Nach der Markteinführung wurde über Torsade de pointes bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme bezüglich einer Verlängerung des QT-Intervalls überwacht werden. Während der Clarithromycin-Therapie sollten die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid überwacht werden.

Nach Markteinführung wurde über Hypoglykämie bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid berichtet. Daher sollte bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Disopyramid der Blutzuckerspiegel überwacht werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Einnahme tritt bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid ggf. eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auf, was zu Hypoglykämie führen kann. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde Clarithromycin (alle 8 Stunden 500 mg) in Kombination mit Omeprazol (täglich 40 mg) verabreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Anwendung 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 betrug bei alleiniger Gabe von Omeprazol 5,2 und bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin 5,7.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Jeder dieser Phosphodiesterase-Inhibitoren wird zumindest teilweise über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann durch gleichzeitig angewendetes Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit von Phosphodiesterase-Inhibitoren führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin sollte eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil in Betracht gezogen werden.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien weisen darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung eines dieser Arzneimittel mit Clarithromycin ein geringer, aber statistisch signifikanter ($p \leq 0,05$) Anstieg der Plasmakonzentrationen von Theophyllin bzw. Carbamazepin auftrat. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über die 2D6-Isoform des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft der identifizierte Weg der Metabolisierung jedoch über CYP3A. In dieser Untergruppe der Population führt eine Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Bei der Population der Langsam-Metabolisierer kann, wenn CYP3A-Inhibitoren wie z. B. Clarithromycin vorhanden sind, eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung erforderlich sein.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (zweimal täglich 500 mg) war die AUC von Midazolam nach intravenöser Applikation von Midazolam um das 2,7-fache und nach oraler Gabe um das 7fache erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von oralem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von intravenösem Midazolam mit Clarithromycin muss der Patient eng überwacht werden, so dass gegebenenfalls die Dosis angepasst werden kann. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sollten auch bei anderen Benzodiazepinen angewendet werden, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei

Benzodiazepinen, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Nach Markteinführung wurden Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das ZNS (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam berichtet. Es wird empfohlen, den Patienten bezüglich verstärkter pharmakologischer Wirkungen auf das ZNS zu überwachen.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykosiden

Vorsicht ist geboten in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch den Efflux-Transporter P-Glykoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen (siehe Abschnitt 4.3).

Digoxin

Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Efflux-Transporter P-Glykoprotein (Pgp) ist. Von Clarithromycin ist bekannt, dass es Pgp hemmt. Wenn Clarithromycin und Digoxin zusammen angewendet werden, kann die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Digoxin führen. Erhöhte Digoxin-Serumkonzentrationen bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten, wurden bei der Überwachung nach dem Inverkehrbringen berichtet. Einige Patienten zeigten klinische Anzeichen, die mit einer Digoxin-Vergiftung konsistent sind, einschließlich potentiell letaler Herzrhythmusstörungen. Wenn Patienten gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten, sollten die Digoxin-Serumkonzentrationen sorgfältig überwacht werden.

Zidovudin

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin bei erwachsenen HIV-Patienten kann zu niedrigeren Steady-State-Konzentrationen von Zidovudin führen. Da Clarithromycin die Aufnahme von gleichzeitig verabreichtem oralen Zidovudin zu stören scheint, kann diese Wechselwirkung durch eine um vier Stunden versetzte Einnahme der Clarithromycin- und Zidovudin-Dosen weitgehend vermieden werden. Diese Wechselwirkung tritt nicht bei pädiatrischen HIV-Patienten auf, die eine Clarithromycin-Suspension mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin über eine intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gibt spontane oder veröffentlichte Berichte über Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Arzneimitteln, von denen nicht angenommen wird, dass sie über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Phenytoin und Valproat). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clarithromycin wird empfohlen, die Serumspiegel dieser Arzneimittel zu bestimmen. Es wurden erhöhte Serumspiegel berichtet.

Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, wobei es Belege für eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin (zweimal täglich 500 mg) mit Atazanavir (einmal täglich 400 mg) führte zu einer 2-fachen Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Clarithromycin und einer um 70 % verringerten systemischen Verfügbarkeit von 14-OH-Clarithromycin bei einer um 28 % erhöhten AUC von Atazanavir. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduzierung erforderlich sein. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis durch eine geeignete Darreichungsform des Clarithromycins um 75 % verringert werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Proteaseinhibitoren sollte eine Clarithromycin-Dosis von 1000 mg/Tag nicht überschritten werden.

Calcium-Kanal-Blocker

Wegen der Gefahr einer Hypotonie ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Calciumantagonisten, welche über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem). Die Plasma-Konzentrationen von Clarithromycin sowie die des Calcium-Kanal-Blockers können aufgrund der Wechselwirkung erhöht sein. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, die zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung führen. Clarithromycin kann die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten eng in Bezug auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung überwacht werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, wobei es Belege für eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin (zweimal täglich 500 mg) und Saquinavir (Weichgelatine kapseln, dreimal täglich 1200 mg) führte bei 12 gesunden Probanden dazu, dass der Steady-State-AUC-Wert und der C_{max}-Wert von Saquinavir 177 % bzw. 187 % höher war als bei der alleinigen Verabreichung von Saquinavir. Der AUC-Wert und der C_{max}-Wert von Clarithromycin lag ca. 40 % höher als bei der alleinigen Verabreichung von Clarithromycin. Wenn die beiden Arzneimittel in den untersuchten Dosen/Darreichungsformen für begrenzte Zeit gleichzeitig eingenommen werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Weichgelatine kapseln sind nicht unbedingt für die Wirkungen repräsentativ, die sich bei Anwendung von Saquinavir-Hartgelatine kapseln zeigen. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt für die Wirkungen repräsentativ, die bei einer Saquinavir-/Ritonavir-Therapie zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, sollten die möglichen Wirkungen von Ritonavir auf Clarithromycin berücksichtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Schwangerschaft wurde noch nicht nachgewiesen. Da in Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen unterschiedliche Ergebnisse gewonnen wurden, können mögliche Nebenwirkungen auf die embryonale und fetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb wird eine Anwendung in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während des Stillens von Säuglingen wurde noch nicht nachgewiesen. Clarithromycin tritt in die Muttermilch über.

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

Über die Auswirkung von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen liegen keine Daten vor. Bevor sich Patienten an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, sollte berücksichtigt werden, dass bei Einnahme dieses Medikaments Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Clarithromycin-Therapie sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei der pädiatrischen Population Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich von geringer Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolid-Antibiotika überein (siehe Absatz b in Abschnitt 4.8).

Bei den klinischen Prüfungen gab es bezüglich der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen dargestellt, die in klinischen Prüfungen und aus Erfahrungen nach Markteinführung mit Clarithromycin in Form von schnellfreisetzenden Tabletten, Granulat für orale Suspensionen, Pulver für Injektionslösungen und Tabletten mit verlängerter bzw. veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.

Die Reaktionen, die als zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang stehend angesehen werden, sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit gemäß folgender Konvention dargestellt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Nebenwirkungen nach Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In den einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt, wenn der Schweregrad beurteilt werden konnte.

Systemorganklasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel,

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Blut und Lymphsystem			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems⁵			Anaphylaktoide Reaktion ¹ , Hypersensibilität	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, weniger Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Nervosität ³ , Schreien ³	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzination, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Somnolenz ⁶ , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindelgefühl, Hörbeeinträchtigung, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , Verlängerung des QT- Intervalls im EKG ⁷ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁷ , ventrikuläre Tachykardie ⁷
Gefäßerkran- kungen		Vasodilation ¹		Hämorrhagie ⁸

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö ⁹ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxerkrankung ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch ⁴ , Verstopfung, trockener Mund, Aufstoßen, Blähungen	Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen		Anormaler Leberfunktionstest	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase erhöht ⁴	Leberversagen ¹⁰ , hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Dermatitis bullosa ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulärer Ausschlag ³	Stevens-Johnson- Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen			Muskelkrämpfe ³ , muskuloskeletale Steifheit ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,11} , Myopathie,
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Blutkreatinin erhöht ¹ , Blutharnstoff erhöht ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Reaktionen an der Anwendungsstelle	Phlebitis an der Injektionsstelle ¹	Schmerzen an der Injektionsstelle ¹ , Entzündung der Injektionsstelle ¹	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerz ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Müdigkeit ⁴	
Untersuchungen			Albumin-Globulin-Quotient anormal ¹ , alkalische Phosphatase im Blut erhöht ⁴ , Lactatdehydrogenase im Blut erhöht ⁴	International Normalized Ratio erhöht, Prothrombinzeit verlängert, Urinfarbe anormal

¹ Arzneimittelnebenwirkungen nur für die Darreichungsform Pulver für Injektionslösungen berichtet

² Arzneimittelnebenwirkungen nur für die Darreichungsform Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung berichtet

³ Arzneimittelnebenwirkungen nur für die Darreichungsform Granulat für orale Suspension berichtet

⁴ Arzneimittelnebenwirkungen nur für die Darreichungsform schnellfreisetzende Tabletten berichtet

^{5, 7, 9, 10} Siehe Absatz a)

^{6, 8, 11} Siehe Absatz c)

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einigen der Berichte über eine Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol angewendet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nach Markteinführung wurden Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS, z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam berichtet. Es wird empfohlen, den Patienten bezüglich verstärkter pharmakologischer Wirkungen auf das ZNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Es gibt seltene Berichte von verzögert freisetzenden Clarithromycin-Tabletten im Stuhl, von diesen viele bei Patienten mit anatomischen (einschl. Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionalen gastrointestinalen Störungen mit kürzerer Gastrointestinal-Passagedauer auftraten. In mehreren Berichten traten die Tabletten-

Rückstände im Kontext mit Diarrhö auf. Es wird empfohlen, dass bei Patienten, die Erfahrung damit haben und für die keine Verbesserung dieses Zustandes besteht, auf eine andere Clarithromycin-Formulierung (z.B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum gewechselt werden sollten.

Spezielle Patientengruppen: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Absatz e)

d. Pädiatrische Populationen

Es wurden klinische Prüfungen an Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 12 Jahren mit einer pädiatrischen Clarithromycin-Suspension durchgeführt. Deshalb sollte bei Kindern unter 12 Jahren die pädiatrische Clarithromycin-Suspension angewendet werden. Um ein Dosierungsregime für die Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren empfehlen zu können, stehen nicht genügend Daten zur Verfügung.

Es wird davon ausgegangen, dass die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern gleich sind wie bei Erwachsenen.

e. Andere spezielle Populationen

Immungeschwächte Patienten

Bei AIDS-Patienten und anderen Patienten mit geschwächtem Immunsystem, die über längere Zeiträume wegen mykobakterieller Infektionen mit Clarithromycin in höheren Dosierungen behandelt wurden, war es oft schwierig, Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Clarithromycin-Therapie zusammenhängen, von zugrundeliegenden Anzeichen der HIV-Erkrankung (Humanes Immundefizienz-Virus) oder einer gleichzeitig bestehenden Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit einer Tagesdosis von 1000 mg bzw. 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, wurden am häufigsten folgende Nebenwirkungen berichtet: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen, Anstieg von Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transferase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT). Zusätzlich traten mit geringer Häufigkeit u. a. Dyspnoe, Schlaflosigkeit und trockener Mund auf. Die Inzidenzen waren bei mit 1000 mg und 2000 mg behandelten Patienten vergleichbar, aber im Allgemeinen 3- bis 4-mal so häufig bei Patienten, die eine Tagesdosis von 4000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden bei der Auswertung der Laborwerte jeweils die Werte analysiert, die sich außerhalb der schwerwiegend anormalen Werte (d. h. der extremen Ober- bzw. Untergrenze) für den betreffenden Test befanden. Ausgehend von diesen Kriterien wiesen etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin erhielten, einen schwerwiegend anormalen SGOT- und SGPT-Anstieg sowie anormal niedrige Leukozyten- und Thrombozytenzahlen auf. Bei einem geringeren Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen waren auch erhöhte Blutharnstoffstickstoff-Werte zu verzeichnen. Bei Patienten, die täglich 4000 mg erhielten, wurde für alle Parameter außer den Leukozyten eine geringfügig höhere Inzidenz anormaler Werte festgestellt.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus Berichten ergeben sich Hinweise, dass bei Einnahme großer Mengen Clarithromycin mit

gastrointestinalen Symptomen zu rechnen ist. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin eine Änderung des Geisteszustandes, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten, sollten durch umgehende Beseitigung des noch nicht resorbierten Arzneimittels und unterstützende Maßnahmen behandelt werden.

Wie bei anderen Makroliden ist nicht damit zu rechnen, dass Clarithromycin-Serumspiegel durch eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse spürbar beeinflusst werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide
ATC Code: J01F A09

Wirkungsweise:

Clarithromycin ist ein semisynthetisches Derivat von Erythromycin A. Die antibakterielle Wirkung beruht auf einer Bindung an die 50s-Ribosomen-Untereinheit empfindlicher Bakterien und einer Unterdrückung der Proteinsynthese. Clarithromycin besitzt eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum aerober und anaerober, grampositiver und gramnegativer Erreger.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin ist ebenfalls antibakteriell wirksam. Die MHK dieses Metaboliten sind gleich hoch oder zweimal höher als die der Ausgangsverbindung mit Ausnahme von *H. influenza*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit zweimal aktiver ist als die Ausgangsverbindung.

PK/PD-Beziehungen:

Das Verhältnis AUC/MHK ist der Haupt-PK/PD-Parameter, der am meisten mit der Wirksamkeit von Clarithromycin korreliert.

Resistenzmechanismen:

Resistenzmechanismen gegen Makrolid-Antibiotika beruhen meist auf einer enzymatischen Veränderung des Angriffsortes der Makrolide am Ribosom. Daneben sind auch direkte Inaktivierungen und aktive Ausscheidungen aus den Bakterien beschrieben.

Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt oder induziert sein bzw. konstitutiv bestehen. Makrolid-resistente Bakterien erzeugen Enzyme, die zu einer Methylierung eines bestimmten Adeninrestes der ribosomalen RNS und folglich zu einer Hemmung der Bindung des Antibiotikums an das Ribosom führen. Bei Vorhandensein dieses Resistenzmechanismus besteht bei Makrolid-resistenten Erregern im Allgemeinen eine Kreuzresistenz mit Lincosamiden und Streptogramin B. Clarithromycin gehört ebenfalls zu den potenten Induktoren dieses Enzyms. Darüber hinaus besitzen Makrolide durch die Hemmung der ribosomalen Peptidyltransferase eine bakteriostatische Wirkung. Zwischen Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin besteht eine vollständige Kreuzresistenz. Methicillin-resistente Staphylokokken und der Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* sind gegenüber Makroliden, wie z.B. Clarithromycin, resistent.

Grenzwerte

Gemäß EUCAST wurden folgende Grenzwerte für Clarithromycin festgelegt:

- *Staphylococcus* spp.: ≤ 1 mg/l empfindlich, > 2 mg/l resistent
- *Streptococcus* A, B, C, G: ≤ 0,25 mg/l empfindlich, ≥ 0,5 mg/l resistent
- *S. pneumoniae*: ≤ 0,25 mg/l empfindlich, ≥ 0,5 mg/l resistent

- *H. influenzae*: ≤ 1 mg/l empfindlich, > 32 mg/l resistent
- *M. catarrhalis*: ≤ 0,25 mg/l empfindlich, > 0,5 mg/l resistent

Empfindlichkeit

Das Auftreten erworbener Resistenzen kann für bestimmte Erreger geographisch und zeitlich variieren, so dass Angaben zur örtlichen Resistenz wünschenswert sind, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Wenn sich die lokale Resistenzsituation derart darstellt, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels bei zumindest einigen Infektionsarten fraglich ist, sollte – falls erforderlich – der Rat eines Experten eingeholt werden.

Pathogene bei denen eine Resistenz ein Problem sein könnte: die Prävalenz einer Resistent ist gleich oder größer als 10% in mindestens einem Land der Europäischen Union.

Häufig empfindliche Spezies
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Streptococcus Gruppe A</i>
<i>Streptococcus Gruppe B</i>
<i>Streptococcus Gruppe C, F, G</i>
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Legionella spp.</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Clostridium spp., nicht C. difficile</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem sein kann
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensitiv)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
Von Natur aus resistente Organismen
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent oder Erythromycin-resistent)
Andere Mikroorganismen
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

* Hinweise zur Resistenz siehe "Resistenzmechanismen"

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Clarithromycin wird schnell und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert - vorwiegend im Jejunum -, unterliegt jedoch nach oraler Gabe einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250-mg-Clarithromycin-Tablette beträgt ca. 50 %. Nahrung verzögert die Resorption leicht, hat jedoch keinen Einfluss auf das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Daher können Clarithromycin-Tabletten unabhängig von Nahrung gegeben werden. Aufgrund seiner chemischen Struktur (6-O-Methylerythromycin) ist Clarithromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Nach oraler Gabe von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin wurden bei Erwachsenen maximale Plasmaspiegel von 1-2 µg/ml beobachtet. Nach Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin betragen die maximalen Plasmaspiegel 2,8 µg/ml.

Nach Gabe von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin erreicht der mikrobiologisch aktive 14-Hydroxy-Metabolit maximale Plasmaspiegel von 0,6 µg/ml. Ein Steady State wird 2 Tage nach der Gabe erreicht.

Verteilung:

Clarithromycin tritt mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200-400 l gut in verschiedene Kompartimente über. Clarithromycin führt zu Gewebekonzentrationen, die um ein Mehrfaches über den zirkulierenden Arzneispiegeln liegen. Erhöhte Spiegel wurden sowohl im Tonsillen- als auch Lungengewebe gefunden. Clarithromycin tritt auch in die Magenschleimhaut über.

Clarithromycin wird bei therapeutischen Spiegeln zu 80 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus und Elimination:

Clarithromycin wird in der Leber schnell und extensiv metabolisiert. Die Metabolisierung erfolgt vor allem über N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifische Hydroxylierung an Position C-14.

Aufgrund der Sättigung der Metabolisierung in der Leber bei hohen Dosen ist die Pharmakokinetik von Clarithromycin nicht linear. Nach Gabe von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin stieg die Eliminationshalbwertszeit von 2-4 Stunden auf 5 Stunden nach Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten schwankt zwischen 5 und 6 Stunden nach Gabe von 2-mal täglich 250 mg Clarithromycin.

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Clarithromycin wurden 70-80 % der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Ungefähr 20-30 % Clarithromycin werden unverändert als aktive Substanz im Urin ausgeschieden. Bei Dosiserhöhung ist dieser Anteil erhöht. Wird die Dosis nicht reduziert, führt eine Niereninsuffizienz zu einer Erhöhung der Clarithromycin-Konzentration im Plasma. Die Gesamtplasma-Clearance wurde auf ca. 700 ml/min geschätzt, die renale Clearance liegt bei ca. 170 ml/min.

Spezielle Populationen

Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine Niereninsuffizienz führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Clarithromycin und dessen aktiven Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 4-wöchigen Tierstudien wurde festgestellt, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Behandlungsdauer abhängig ist. Bei allen Tierarten wurden die ersten Anzeichen einer Toxizität in der Leber beobachtet, wo eine Schädigung bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen beobachtet wurde. Die mit dieser Toxizität zusammenhängenden systemischen Spiegel einer Exposition sind im Einzelnen nicht bekannt, die toxischen Dosen waren jedoch deutlich höher als die empfohlenen therapeutischen Dosen beim Menschen. Andere betroffene Gewebe umfassten Magen, Thymus und andere lymphoide Gewebe sowie Nieren. Konjunktivale Injektion und Lakrimation traten in annähernd therapeutischen Dosen nur bei Hunden auf. Bei einer Dosis von 400 mg/kg/d entwickelten einige Hunde und Affen korneale Opazität und/oder Ödeme.

Kardiovaskuläre Missbildungen wurden bei Ratten beobachtet, die mit Dosen von 150 mg/kg/Tag behandelt wurden. *In vitro*- und *In vivo*-Versuche zeigten keine mutagene Wirkung von Clarithromycin. Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass die Gabe von Clarithromycin bei Kaninchen (i.v.) in einer Dosis, die doppelt so hoch war wie die klinische Dosis sowie bei zehnfacher klinischer Dosierung beim Affen (p.o.), zu einer erhöhten Inzidenz von spontanen Aborten führte. Diese Dosen standen mit einer Toxizität beim Muttertier in Zusammenhang. In Studien an Ratten wurde weder Embryotoxizität noch Teratogenität beobachtet. Bei Mäusen traten beim 70-fachen der klinischen Dosen Gaumenspalten in unterschiedlicher Häufigkeit (3-30 %) auf.

Clarithromycin wurde in der Milch laktierender Tiere gefunden.

Clarithromycin wurde nicht auf Karzinogenität getestet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Cellulosepulver
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

(Opadry white OY-L-28900):
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.
Packungen mit:
10, 12 und 20 Filmtabletten (Clarithrobeta 250 mg)
14 und 20 Filmtabletten (Clarithrobeta 500 mg)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur

Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel.-Nr.: 0821 748810
Fax-Nr.: 0821 74881420
E-Mail: info@betapharm.de

Unsere Servicenummern für Sie:
Tel.-Nr.: 0800 7488100
Fax-Nr.: 0800 7488120

8. Zulassungsnummern

60111.00.00 / 60111.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen: 20.08.2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 30.08.2011

10. Stand der Information

Februar 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig