

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1. Bezeichnung des Arzneimittels

CLARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

CLARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:
5 ml zubereitete Suspension enthalten 125 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

5 ml zubereitete Suspension enthalten 2,93 g Sucrose, entsprechend 0,24 Broteinheiten BE, und 20 mg Aspartam.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:
5 ml zubereitete Suspension enthalten 250 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

5 ml zubereitete Suspension enthalten 2,51 g Sucrose, entsprechend 0,21 Broteinheiten BE, und 20 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbenes Granulat, welches nach Zugabe mit Wasser eine weiße bis cremefarbene Suspension bildet.

4. Klinische Angaben

4.1. Anwendungsgebiete

CLARITHROMYCIN BASICS ist angezeigt bei Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind:

- Streptokokken-Tonsillitis
- Pharyngitis
- akute Otitis media
- Pneumonie
- leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und Weichteile

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen. Clarithromycin ist zu Anwendung bei Kindern von 6 Monate bis 12 Jahre indiziert.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Kinder

Die übliche Dosis für Kinder **ab 6 Monaten beträgt 2-mal täglich 7,5 mg/kg Körpergewicht.**

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Dosierungsempfehlungen für CLARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml:

Körpergewicht*	Alter	Dosierung
8-11 kg	1-2 Jahre	2-mal täglich 2,5 ml
12-19 kg	2-4 Jahre	2-mal täglich 5,0 ml
20-29 kg	4-8 Jahre	2-mal täglich 7,5 ml
30-40 kg	8-12 Jahre	2-mal täglich 10 ml

Dosierungsempfehlungen CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml:

Körpergewicht*	Alter	Dosierung
12-19 kg	2-4 Jahre	2-mal täglich 2,5 ml
20-29 kg	4-8 Jahre	2-mal täglich 3,75 ml
30-40 kg	8-12 Jahre	2-mal täglich 5 ml

Die tägliche Maximaldosis beträgt 2-mal 500 mg Clarithromycin.

* Kinder < 8 kg Körpergewicht erhalten eine körperlgeichtsbezogene Dosierung (ungefähr 2-mal täglich 7,5 mg/kg Körpergewicht - das entspricht 0,3 ml der gebrauchsfertigen Suspension CLARITHROMYCIN BASICS **125 mg/5 ml** pro kg Körpergewicht).

Dosierung bei Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden. Bei schweren Infektionen kann die Standarddosis verabreicht werden. Die Behandlungsdauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance die Dosis wie folgt zu reduzieren:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden. Bei schweren Infektionen wird die Standarddosis verabreicht.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ist die Dosis auf 25 %, bei schweren Infektionen auf 50 % der angegebenen Standarddosierung zu reduzieren.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion nicht erforderlich, jedoch sollte die tägliche Dosis von 1 g CLARITHROMYCIN BASICS nicht überschreiten.

Behandlungsdauer

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

- Die Behandlungsdauer beträgt bei Kindern bis zu 12 Jahren in der Regel 5 bis 10 Tage.
- Die Behandlungsdauer beträgt für Erwachsene und Jugendliche in der Regel 6 bis 14 Tage.
- Die Therapie sollte nach Abklingen der Symptome mindestens noch zwei Tage fortgeführt werden.
- Bei *Streptococcus pyogenes*-Infektionen sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen wie rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis, vorzubeugen.

Art der Anwendung

Clarithromycin kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

Die Körnchen der Suspension können einen bitteren Nachgeschmack hervorrufen, wenn sie im Mund verbleiben. Dies kann vermieden werden, wenn unmittelbar nach Einnahme der Suspension etwas gegessen oder getrunken wird.

Zubereitung vor dem Gebrauch

Vor der ersten Anwendung muss das Granulat mit Wasser zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Für die Anwendung nach der Zubereitung ist die **Applikationsspritze** für Zubereitungen zum Einnehmen zu verwenden.

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Clarithromycin und andere Makrolid-Antibiotika, wie z.B. Erythromycin oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

CLARITHROMYCIN BASICS darf nicht gleichzeitig mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Terfenadin eingenommen werden, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade de pointes“ ausgelöst werden können (siehe Abschnitt 4.5).

CLARITHROMYCIN BASICS darf nicht gleichzeitig mit Ticagrelor oder Ranolazin eingenommen werden.

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit Ergotamin-Derivaten (Ergotamin oder Dihydroergotamin eingenommen werden, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann.

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit oralem Midazolam eingenommen werden.

Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung (angeborene oder dokumentiert erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich „Torsade de pointes“) in der Anamnese angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) eingenommen werden, die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie besteht, einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.5).

Wie bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht gemeinsam mit Colchicin angewendet werden.

CLARITHROMYCIN BASICS darf nicht bei hypokaliämischen Patienten angewendet werden (Verlängerung des QT-Intervalls).

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion

Clarithromycin wird überwiegend über die Leber ausgeschieden. Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen sollten Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht mit CLARITHROMYCIN BASICS behandelt werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz darf CLARITHROMYCIN BASICS nur unter genauer ärztlicher Beobachtung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Clarithromycin darf nicht bei Patienten, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden, angewendet werden.

Zusätzlich für CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml:

Kinder unter 2 Jahren

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts darf CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden. Für diese Patienten steht CLARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte CLARITHROMYCIN BASICS nur nach einer sorgfältigen Nutzen-/Risiko-Abwägung an Schwangere verschreiben, insbesondere während der ersten drei Monaten der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Deshalb ist Clarithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit Verdacht auf Leberfunktionsstörungen ist die Serumkonzentration der Transaminasen (AST, ALT), der γ -GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins sorgfältig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.3). Es wurde im Zusammenhang mit Clarithromycin von Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhten Leberenzymwerten, und hepatozellulären Schädigungen und/oder cholestatischer Hepatitis mit oder ohne Ikterus berichtet. Diese Leberfunktionsstörung kann schwer sein, ist jedoch in der Regel reversibel. In einigen Fällen wurde von einer Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8), die in der Regel mit schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder anderen hepatotoxischen Medikationen in Zusammenhang standen. Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung sofort zu beenden und ihren Arzt aufzusuchen,

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (Hepatitis) wie Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder empfindliches Abdomen auftreten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Clarithromycin nur unter genauer ärztlicher Beobachtung verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolonbenzodiazepinen wie Triazolam und intravenösem oder oromukosalem Midazolam (siehe Abschnitt 4.5).

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 BASICS und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und anderen ototoxischen Substanzen, insbesondere Aminoglykoside. Die Vestibular- und Gehörfunktionen sollten während und nach der Behandlung überwacht werden.

QT-Intervallverlängerung

Verlängerung der kardialen Repolarisation und der QT-Zeit, womit das Risiko Herzrhythmusstörungen und „Torsade de pointes“ zu entwickeln verbunden ist, wurden bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich „Torsade des Pointes“) führen können, sollte Clarithromycin mit Vorsicht bei folgenden Patienten angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypomagnesiämie. Clarithromycin darf Patienten mit Hypokaliämie nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern, anwenden (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Clarithromycin darf nicht von Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener Verlängerung der QT-Zeit oder mit anamnestisch bekannten ventrikulären Arrhythmien eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pneumonie

Aufgrund der wachsenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden sollten Empfindlichkeitstests durchgeführt werden, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verordnet wird. Bei stationär erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika verabreicht werden.

Infektionen der Haut und Weichteile von leichtem bis mäßigem Schweregrad

Diese Infektionen werden in den meisten Fällen durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* ausgelöst, die gegen Makrolide resistent sein können. Daher sollten Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. Wenn Betalaktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z.B. aufgrund von Allergien), können andere Antibiotika wie beispielsweise Clindamycin Arzneimittel erster Wahl sein. Derzeit werden Makrolide nur bei manchen Infektionen der Haut und Weichteile in Betracht gezogen, wie jenen, die durch *Corynebacterium minutissimum* ausgelöst werden, bei Akne vulgaris und Erysipel und in Fällen, in denen kein Penicillin angewendet werden kann.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika (wie z.B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe mehrerer Präparate aus dieser Substanzgruppe ist deshalb nicht empfehlenswert.

Pseudomembranöse Kolitis

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Über *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in der Form eines

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Deshalb sollte bei Patienten mit Durchfall, der während oder nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist nötig, da CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten kann.

Eine Beendigung der Behandlung mit CLARITHROMYCIN BASICS unabhängig von der Indikation muss erwogen. Mikrobiologische Untersuchungen sollten durchgeführt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen **nicht** eingenommen werden.

Langzeitverabreichung kann, so wie bei anderen Antibiotika, zur Kolonisation von nicht empfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Im Falle einer Superinfektion sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Im Falle schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) (z.B. akute generalisierte exanthematische Pustulose [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS-Syndrom]) sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgesetzt und dringlich eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die zur Induktion des Cytochrom-CYP3A4-Enzyms führen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin

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

Orale Antikoagulanzen

Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des INR-Werts und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). In der Zeit, in der die Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulanzen einnehmen, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und Statine gleichzeitig verschrieben werden. Bei Patienten, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnehmen, wurde über Rhabdomyolyse berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verschreiben.

Die Anwendung eines anderen Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängig ist (z.B. Fluvastatin) sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten CLARITHROMYCIN BASICS nicht einnehmen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

CLARITHROMYCIN BASICS enthält **Aspartam** als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

CLARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml enthält außerdem 2,93 g **Sucrose** pro 5 ml.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml enthält außerdem 2,51 g **Sucrose** pro 5 ml.

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

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin die Plasmaspiegel von Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin erhöht. Die erhöhten Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe können das Risiko ventrikulärer Rhythmusstörungen, insbesondere „Torsades de pointes“ erhöhen. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert.

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

(siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern. Dies führt zu erhöhten Terfenadin-Spiegeln, die gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen, wie einer Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade des pointes“ verbunden waren (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des Serumspiegels des Metaboliten von Terfenadin und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, ohne klinisch erkennbare Auswirkung. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makrolidantibiotika beobachtet.

Ergotamin-Derivate

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Dihydroergotamin oder nichthydrierten Mutterkornalkaloiden mit akuter Vergiftung, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des Zentralnervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Ergotamin-Derivaten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Orales Midazolam

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg 2-mal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 7-fache nach oraler Gabe von Midazolam an. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.), da diese Statine weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin erhöht die Konzentration der Statine, wodurch das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht ist. Fälle von Rhabdomyolyse wurden bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss eine Therapie mit Lovastatin und Simvastatin während des Behandlungszeitraumes ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Statinen.

In Fällen, in denen eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, in der niedrigst zugelassenen Dosierung des Statins zu verabreichen. Die Anwendung eines anderen Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängig ist (z.B. Fluvastatin) sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

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

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und damit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Ferner kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, der aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die relevante Produktinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.

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 um etwa 30-40 % senken und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts – 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin (14-OH-Clarithromycin) – um etwa den gleichen Betrag erhöhen. Da das Verhältnis der mikrobiologischen Aktivität von Clarithromycin und 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, ist bei einer gleichzeitigen Gabe von Enzyminduktoren und Clarithromycin im Einzelfall zu prüfen, ob der beabsichtigte Therapieerfolg durch diese Tatsache beeinträchtigt werden könnte.

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.

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunden 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(OH)-Hydroxy-Clarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Ritonavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Ritonavir nehmen die systemische Verfügbarkeit (AUC), die maximale Konzentration (C_{max}) und die minimale Konzentration (C_{min}) von Clarithromycin zu. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig.

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-Clearance < 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Diesen Patienten stehen andere Clarithromycin-Darreichungsformen mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung. Bei gleichzeitiger Einnahme von Protease-Inhibitoren sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren wie Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5, "Andere mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bedeutung").

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittel-Stoffwechsel hemmt. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimitteln, die bekannterweise CYP3A-Substrate sind, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel 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.

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

Von folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie durch das gleiche CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin), atyloische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Zu den Arzneimitteln, die eine Wechselwirkung durch ähnliche Mechanismen über andere Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems zeigen, gehören Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

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

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

Orale Antidiabetika/Insulin

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

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) an gesunde, erwachsene Probanden verabreicht. Die Steady-State-Plasmaspiegel von Omeprazol waren erhöht (C_{max} , AUC_{0-24} , und $t_{1/2}$ erhöht um 30 %, 89 %, bzw. 34 %), wenn Clarithromycin gleichzeitig verabreicht wurde. Der über 24 Stunden gemittelte gastrale 24-Stunden pH-Wert betrug 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 metabolisiert und CYP3A kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin gehemmt werden. Es wurde berichtet, dass Erythromycin die systemische Verfügbarkeit (Area under the Curve, AUC) von Sildenafil erhöht.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer erhöhten Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. In einer Studie, in der Vardenafil gleichzeitig mit Erythromycin (3-mal täglich 500 mg) verabreicht wurde, wurde eine Vervierfachung der Vardenafil-AUC und eine Verdreifachung der maximalen Vardenafil-Konzentration (C_{max}) beobachtet. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

Theophyllin/Carbamazepin

Während der Therapie mit Clarithromycin kann die Metabolisierung von Theophyllin oder Carbamazepin gehemmt sein. Infolgedessen ist eine Erhöhung der Serumkonzentration des Theophyllins oder Carbamazepins möglich, gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung allerdings hauptsächlich über CYP3A. In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann bei Anwesenheit von CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin bei langsamen Metabolisierern mit CYP2D6-Mangel notwendig sein.

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

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

Die Verabreichung von Midazolam über die Mundschleimhaut könnte die präsystemische Elimination des Arzneimittels umgehen und wird wahrscheinlich eher zu ähnlichen Interaktionen führen, wie sie nach intravenöser Gabe beobachtet werden, als zu den Interaktionen nach oraler Gabe.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A metabolisiert 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 Verwirrtheit) bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird geraten, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten. Gegebenenfalls ist während der Behandlung mit Clarithromycin eine Dosisreduzierung des Benzodiazepins vorzunehmen.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und anderen ototoxischen Substanzen, insbesondere Aminoglykoside (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Es wurde über Wechselwirkungen von Erythromycin und/oder Clarithromycin mit Bromocriptin, Ciclosporin, Cilostazol, Methylprednisolon, Rifabutin, Tacrolimus und Vinblastin, die über CYP3A verstoffwechselt werden, berichtet.

Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin oder Clarithromycin mit einem Arzneimittel, das hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt wird, kann mit der Erhöhung der Arzneimittel-Konzentrationen in Zusammenhang stehen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation verstärken oder verlängern. Eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden und, wenn möglich, sollten die

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Serumkonzentrationen der hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig Erythromycin oder Clarithromycin erhalten, eng überwacht werden.

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. Eine gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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 potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und Zidovudin wurden bei HIV-infizierten Erwachsenen, infolge verminderter intestinaler Aufnahme, verminderte Serumspiegel von Zidovudin nachgewiesen. Daher sollte bei diesen Patienten eine um vier Stunden versetzte Einnahme eingehalten werden. Diese Wechselwirkung wurde nicht bei HIV-infizierten Kindern beobachtet, die Clarithromycin Saft mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als Infusionslösung verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es liegen Spontanmeldungen oder Publikationen zu Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln vor, deren Metabolisierung durch CYP3A nicht bekannt war (z.B. Hexobarbital, Phenytoin und Valproat). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

Es liegen keine *In-vivo*-Daten von Menschen vor, die eine Wechselwirkung von Clarithromycin mit den folgenden Arzneimitteln beschreiben: Aprepitant, Eletriptan, Halofantrin und Ziprasidon. *In-vitro*-Daten weisen aber darauf hin, dass diese Arzneimittel CYP3A-Substrate sind. Daher ist zur Vorsicht geraten, wenn diese gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden.

Andere mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bedeutung

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) mit Atazanavir (400 mg 1-mal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycin-Exposition und zu einer 70 %-igen Reduktion der 14-OH-Clarithromycin-Exposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %. Aufgrund der großen therapeutischen Breite für 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 1000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für Indikationen, die nicht auf Infektionen durch den *Mycobacterium avium*-Komplex beruhen, sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden. Patienten, die gleichzeitig Atazanavir und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Calciumkanalblocker

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

Itraconazol

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte.

Hinsichtlich der Wirkung von Itraconazol auf Clarithromycin wurde in einem publizierten Fallbericht über 3 Patienten berichtet, die bei gleichzeitiger Einnahme von Itraconazol höhere Clarithromycin-Konzentrationen als erwartet aufwiesen. In einer kleinen pharmakokinetischen Studie mit HIV-Patienten konnte gezeigt werden, dass Clarithromycin die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöht.

Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung hin überwacht werden.

Saquinavir

Sowohl, Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal pro Tag) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapsel, 1200 mg 3-mal pro Tag) 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. „Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin“).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus der Anwendung von Clarithromycin während des 1. Trimenons einer begrenzten Anzahl an Schwangerschaften, ergaben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte oder andere schädliche Wirkungen auf das Neugeborene. Zurzeit sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Ergebnisse aus Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Eine Anwendung von Clarithromycin während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen.

Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit gehen in die Muttermilch über. Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprossspitzbesiedlung kommen, so dass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen. Bei Stillenden sollte der Nutzen der Behandlung für die Mutter sorgfältig gegen das potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Risiko von Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientiertheit, die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor der Patient ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Clarithromycin eingenommen haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Brechreiz, Übelkeit, Beeinträchtigung des Geschmacksinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise mild in der Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patienten mit oder ohne vorausgegangenen Infektionen mit Mycobakterien beobachtet.

b. Zusammenfassung der Nebenwirkung in tabellarischer Form

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

In der folgenden Tabelle wurden alle Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen sämtlicher Clarithromycin-Darreichungsformen und -stärken berücksichtigt.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsangabe sind die Nebenwirkungen, wenn möglich, in absteigender Reihenfolge ihrer Bedeutung angegeben.

Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse			
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			
		Cellulitis ¹ , Candidosen, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , vaginale Infektion	pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
		Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			
		anaphylaktoide Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
		Anorexie, verringerter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen			
	Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität ³	psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems			
	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Somnolenz ⁷ , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie; Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
		Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste (nach Absetzen meist reversibel)
Herzerkrankungen			
		Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT-Intervallverlängerung auf dem EKG ⁸ , Extrasystole ¹ , Palpitation	„Torsades des pointes“ ⁸ , ventrikuläre Tachykardien ⁸ , Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen			
	Vasodilatation ¹		Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse			
		Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Durchfall ¹⁰ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch ⁴ , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	akute Pankreatitis, Zungen- und Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkrankungen			
	abnormer Leberfunktionstest	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase ⁴	Leberversagen ¹¹ , hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
	Ausschlag, Hyperhidrose	bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitäts-syndrom DRESS), Akne
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen			
		Muskelspasmen ³ , Steifigkeit des Bewegungsapparats ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2, 12,**} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
		erhöhter Kreatininspiegel im Blut ¹ , erhöhter Ureaspiegel im Blut ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Phlebitis am Injektionsort ¹	Schmerzen am Injektionsort ¹ , Entzündung am Injektionsort ¹	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Erschöpfung ⁴	
Untersuchungen			
		abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ⁴ , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut ⁴	erhöhtes International Normalised Ratio (INR), verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe

* Da diese Reaktionen von einer Population unbekannter Größe freiwillig berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang zur Medikamentenexposition herzustellen. Die Patientenexposition für Clarithromycin wird auf mehr als 1 Mrd. Patientenbehandlungstage geschätzt.

** Bei einigen Berichten zur Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die mit Rhabdomyolyse im Zusammenhang stehen (wie Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol), angewendet.

¹UAW nur beim Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet.

²UAW nur bei Retardtabletten berichtet.

³UAW nur beim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet.

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

⁴ UAW nur bei den Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung berichtet.

^{5,8,10,11} siehe Abschnitt a)

^{6,7,12} siehe Abschnitt c)

c. Beschreibung von bestimmten Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Gefäßpunktion und Entzündung an der Injektionsstelle sind spezifisch für die intravenöse Darreichungsform von Clarithromycin.

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

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Population: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt e)

d. Kinder und Jugendliche

Es sind klinische Studien durchgeführt worden, in denen Clarithromycin-Suspension bei Kindern und Säuglingen im Alter von 6 Monaten-12 Jahren angewendet wurde. Kinder unter 12 Jahren sollten daher die Clarithromycin-Suspension für Kinder erhalten. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein Dosierungsschema für die Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen.

e. Andere spezielle Patientengruppen

Immungeschwächte Patienten

Bei Patienten mit AIDS oder einer anderen Immunschwäche, die wegen mykobakterieller Infektionen über lange Zeit mit höheren Dosen Clarithromycin behandelt wurden, war es oft schwierig, möglicherweise in Zusammenhang mit Clarithromycin stehende Nebenwirkungen von Zeichen der zugrunde liegenden HIV-Krankheit (Human Immunodeficiency Virus) oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit der Tagesgesamtdosis von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörung, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen, Erhöhungen des SGOT- und des SGPT-Wertes. Weitere Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen war bei mit 1000 mg bzw. 2000 mg behandelten Patienten vergleichbar, lagen aber bei Patienten, die Tagesgesamtdosen von 4000 mg Clarithromycin erhielten, im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so hoch.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der erstlich pathologischen Spiegel (d.h. der äußere obere oder untere Grenzwert) für den jeweiligen Test lagen. Auf Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 %-3 % der Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, erstlich pathologisch erhöhte SGOT- und SGPT-Werte und eine pathologisch erniedrigte Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen zwei Dosisgruppen hatten auch erhöhte Blutharnstoff-Stickstoff-Spiegel. Bei Patienten, die 4000 mg Clarithromycin täglich erhielten, wurden etwas höhere Inzidenzen für pathologische Werte bei allen Patienten außer Leukozyten 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

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung durch Clarithromycin führt in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden. Innerhalb der ersten zwei Stunden nach Einnahme ist eine Magenspülung in Betracht zu ziehen. Clarithromycin ist nicht ausreichend hämo- oder peritonealdialysierbar. Resorptionsverhindernde Maßnahmen werden empfohlen.

Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und geringgradige Hypoxämie.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Clarithromycin zur systemischen Anwendung: Makrolide

ATC-Code: J01FA09

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Clarithromycin hat eine relevante bakterizide Wirkung. Dies ist insbesondere für atemwegspathogene Erreger sehr gut dokumentiert.

Der beim Menschen nachgewiesene 14(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Muttersubstanz, weist ebenfalls eine antibakterielle Wirkung auf. Der Metabolit ist gegen *Haemophilus influenzae* noch 1 bis 2 MHK-Stufen aktiver als die Ausgangsverbindung. Je nach Art des untersuchten Teststamms zeigen Clarithromycin und der Metabolit *in vitro* und *in vivo* eine additive oder synergistische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

In neueren *In vitro*- und *In vivo*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die bakterizide Aktivität von Clarithromycin vorwiegend konzentrationsabhängig ist. Clarithromycin wird aktiv und in hohen Konzentrationen in Phagozyten angereichert. Der postantibiotische Effekt ist *in vivo* 2- bis 3-mal stärker als bei Erythromycin.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sogenannter M-Phänotyp).
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Die Testung von Clarithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ²	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin verwendet werden.

² Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-Off-Werten (ECOFFs), die eine Differenzierung zwischen wildtypischen Isolaten und solchen mit verminderter Empfindlichkeit erlauben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin anzustreben. Es wurde allerdings nicht definitiv nachgewiesen, dass *In vitro*-Resistenzen zu einer klinischen Unwirksamkeit bei leichten bis mittelschweren ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen führen.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2017):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> °
<i>Mycobacterium kansasii</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁵
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> ⁴
Andere Mikroorganismen
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

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

³ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

⁴ Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.

⁵ Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10 %

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Resorption

Clarithromycin ist durch seine Struktur als 6-O-Methylerythromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Das Präparat wird nach oraler Gabe vorzugsweise im Dünndarm schnell und gleichmäßig resorbiert.

Aus ethischen Gründen wurden keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Kindern durchgeführt. Phase-I-Daten zur Pharmakokinetik und Bioäquivalenz der Clarithromycin-Filmtabletten und der Clarithromycin-Suspension wurden aus Studien bei Erwachsenen gewonnen. Folgende Bioverfügbarkeitsparameter wurden nach Einnahme einer Einzeldosis von 250 mg Clarithromycin berechnet:

Parameter	Clarithromycin Suspension	Clarithromycin Tabletten
$t_{1/2}$ (h)	3,70	3,30
C_{max} (µg/ml)	0,95	1,10
AUC (µg·h·ml ⁻¹)	6,50	6,30

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Tabletten und die Suspension bioäquivalent sind. Bei der therapeutisch üblichen Tagesdosis von 2-mal 250 mg Clarithromycin werden beim Erwachsenen maximale Serumkonzentrationen von 1 bis 2 µg/ml erzielt, die Serumhalbwertszeiten liegen bei 3-4 Stunden.

Bei Mehrfachgabe von Clarithromycin an Erwachsene (täglich 2-mal 250 mg Clarithromycin) wurden nach Gabe der 5. Dosis (Steady State) folgende pharmakokinetische Parameter ermittelt:
für Clarithromycin: $t_{1/2}$ 3,2 h, C_{max} 1,98 µg/ml und AUC-Wert 11,5 µg x h x ml⁻¹ und für den Hauptmetaboliten 14-OH-Clarithromycin: $t_{1/2}$ 4,9 h, C_{max} 0,67 µg/ml und AUC-Wert 5,33 µg x h x ml⁻¹.

Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen liegt bei 52 % bis 55 %. Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei einer Konzentration von 0,45-4,5 µg Clarithromycin/ml beträgt die Plasmaproteinbindung 72 %. Das Ausmaß der Bindung nimmt mit Zunahme der Plasmakonzentration ab.

Experimentelle Untersuchungen und solche am Menschen belegen die ausgezeichnete Gewebegängigkeit des Wirkstoffs. Außer im Zentralnervensystem (bzw. im Liquor) werden in allen anderen untersuchten Geweben Konzentrationen erreicht, die um ein Mehrfaches über den Plasmaspiegeln und bis zum 10-fachen über den entsprechenden Gewebespiegeln von Erythromycin liegen.

Gewebekonzentrationen von Clarithromycin (mg/kg, Steady State nach 2-mal 250 mg bzw. 2-mal 500 mg*):

	1 Std.	4 Std.	12 Std.
Lunge*	keine Angaben	17,5	3,8
Nasenschleimhaut	4,2	8,3	2,8
Tonsillen	1,8	6,7	2,6

Metabolismus/Elimination

Clarithromycin wird extensiv metabolisiert und zwar vor allem über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Moleküls. Die Hydroxylierung an Position C-14 verläuft stereospezifisch. Der Hauptmetabolit im Plasma war das 14-Hydroxy-(R)-Epimer von Clarithromycin mit Spitzenspiegeln von 0,6 µg/ml nach Dosierungen von 2-mal 250 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt 5-6 Stunden. Geringe Mengen von Descladinosyl-Clarithromycin wurden im Plasma nur nach der hohen Dosis von 1200 mg Clarithromycin beobachtet.

Bei gesunden Erwachsenen betrug die Plasmahalbwertszeit von Clarithromycin bei Dosen von täglich 1000 mg, aufgeteilt in 2 Einzeldosen, 4,5 bis 4,8 Stunden und für 14-Hydroxy-Clarithromycin entsprechend 6,9 bis 8,7 Stunden.

Das nicht-lineare pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin, verbunden mit der relativen Abnahme der 14-Hydroxylierung und N-Demethylierung bei höheren Dosierungen, weist darauf hin, dass der Metabolismus von Clarithromycin bei hohen Dosierungen eine Sättigung erreicht.

Messungen mit radioaktiv markierten Substanzen zeigen, dass die Elimination des Präparates überwiegend (70-80 %) mit den Faeces erfolgt. 20-30 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden.

Ältere Patienten

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Bei älteren Patienten (65-81 Jahre) wurden nach Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin im Vergleich zu jüngeren Patienten (21-29 Jahre) höhere Clarithromycin-Spiegel beobachtet. Nach Gabe der 5. Dosis wurde in der Gruppe der jüngeren Patienten für C_{max} 2,4 µg/ml und bei den älteren Patienten 3,28 µg/ml ermittelt. Die Eliminations-Halbwertszeit lag bei 4,9 bzw. 7,7 Stunden. Ähnliches gilt auch für den 14-Hydroxy-Metaboliten. Diese Unterschiede könnten mit der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion bei älteren Patienten in Zusammenhang stehen.

Frühgeborene

In einer pharmakokinetischen Untersuchung an 13 Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (zwischen 618 g und 1325 g) wurde festgestellt, dass eine sehr große Schwankungsbreite bezüglich der Serumkonzentrationen von Clarithromycin besteht. Bei einer Tagesdosis von 15 mg Clarithromycin/kg KG wurden im Steady State maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) zwischen 0,15 µg/ml und 1,58 µg/ml (im Mittel 0,61 µg/ml) gemessen. Bei einer Tagesdosis von 30 mg Clarithromycin/kg KG betragen die maximalen Serumkonzentrationen im Steady State hingegen zwischen 0,77 µg/ml und 2,4 µg/ml (im Mittel 1,62 µg/ml). Aufgrund dieser Ergebnisse kann bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht eine Dosiserhöhung notwendig sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10,2-122 ml/min) ein Anstieg von C_{max} , C_{min} , $t_{1/2}$ und AUC beobachtet. Nach 5-tägiger Therapiedauer wurde bei Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz (Clearance 10-29 ml/min) ein C_{max} -Wert von 8,3 µg/ml beobachtet. Ähnliche Veränderungen zeigten sich für die Kinetik des 14-Hydroxy-Metaboliten. Die meisten pharmakokinetischen Parameter weisen eine deutliche Korrelation mit der Kreatinin-Clearance auf (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit alkoholbedingter, leichter Leberschädigung wurden keine Veränderungen der pharmakokinetischen Daten von Clarithromycin und dem 14-Hydroxy-Metaboliten beobachtet. Untersuchungen bei stark eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zeigte sich, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies war die Leber Zielorgan toxischer Wirkungen; bei Hunden und Affen waren Läsionen in der Leber nach einer Behandlung von 14 Tagen nachweisbar. Jedoch waren die toxischen Dosen beim Tier eindeutig höher als die beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Bei Ratten, die mit 150 mg/kg/d Clarithromycin behandelt wurden, zeigten sich kardiovaskuläre Missbildungen.

In vitro- und *in vivo*-Studien zum mutagenen Potential verliefen negativ.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass Clarithromycin in maternaltoxischen Dosen beim Kaninchen und beim Affen zu erhöhten Raten von Fehlgeburten führt. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Bei Mäusen traten bei der 70-fachen klinischen Dosierung Gaumenspalten auf (Häufigkeit 30 %).

3-

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Überzogenes Granulat

Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Alginsäure
Methacrylsäure-Ethylenacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 %
Macrogol 1500
Talkum
Carbomer 29400-39400 mPas.

Andere sonstige Bestandteile

Sucrose
Aspartam (E 951)
Xanthangummi
hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdihydrogencitrat
Natriumbenzoat (E211)
Titandioxid (E171)
Natriumchlorid
Tutti-Frutti-Aroma
Pfefferminz-Aroma, natürlich und künstlich

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Gebrauchsfertige Suspension: 14 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindersicherem PP-Verschluss mit versiegelter Öffnung.
Packungsgrößen: 60 ml und 100 ml

CLARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml:

Die Packung enthält eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einer 10 ml-Skala, eingeteilt in 0,25 ml-Schritten auf der einen Seite der Skala und Markierungen für 2,5/ 5/7,5 und 10 ml und dem entsprechenden Körpergewicht in kg auf der anderen Seite der Skala und/oder einem Messlöffel für 2,5 ml- und 5 ml-Dosen.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml:

Die Packung enthält eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einer 5 ml-Skala, eingeteilt in 0,25 ml-Schritten auf der einen Seite der Skala und Markierungen für 2,5/3,75/ 5 ml und dem entsprechenden Körpergewicht in kg auf der anderen Seite der Skala und/oder einem Messlöffel für 2,5 ml- und 5 ml-Dosen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung für den Gebrauch

1. Lockern Sie das Granulat in der Flasche durch Schütteln auf.
2. Schrauben Sie den kindergesicherten Verschluss durch Niederdrücken und gleichzeitiges Linksdrehen ab.
3. Die Flasche hat eine Markierung/Ringhöhe. Füllen Sie die Flasche bis zu dieser Höhe mit Leitungswasser oder Trinkwasser ohne Kohlensäure.

Fachinformation

CARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4. Verschließen Sie die Flasche mit dem Deckel und schütteln Sie diese kräftig. Der Flüssigkeitsspiegel (ohne Schaum) ist nun unterhalb der Ringhöhe.
5. Bitte füllen Sie nochmals mit Wasser bis zur Ringhöhe auf, verschließen Sie danach die Flasche und schütteln Sie diese nochmals und warten Sie kurz.
6. Setzen Sie dann beiliegenden Adapter, nach Abschrauben des Deckels, mit etwas Druck in den Flaschenhals ein. Der Adapter verbleibt im Flaschenhals. Verschließen Sie bitte die Flasche.

Die Suspension ist nun gebrauchsfertig. Notieren Sie das Datum der Zubereitung auf der Faltschachtel. Die Flasche vor jeder Entnahme kräftig schütteln und nach jedem Gebrauch fest verschließen.

7. Inhaber der Zulassung

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info@basics.de
Internet: www.sunpharma.com/germany

8. Zulassungsnummer

CLARITHROMYCIN BASICS 125 mg/5 ml: 60345.00.00
CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml: 60345.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18.10.2004/07.08.2012

10. Stand der Information

November 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

V06-00