

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clarithromycin dura 250 mg Filmtabletten
Clarithromycin dura 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clarithromycin dura 250 mg Filmtabletten:
1 Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin

Clarithromycin dura 500 mg Filmtabletten:
1 Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Clarithromycin dura 250 mg Filmtabletten:
Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „C250“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

Clarithromycin dura 500 mg Filmtabletten:
Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „C500“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin dura ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen, die von anfälligen Organismen verursacht werden, einschließlich:

- der akuten Verschlimmerung einer chronischen Bronchitis durch eine bakterielle Infektion
- von Pneumonien, die durch atypische Bakterien verursacht werden (siehe Abschnitt 4.4)
- der akuten bakteriellen Sinusitis (bei adäquater Diagnose)
- von Pharyngitis und Tonsillitis, die durch Streptokokken verursacht werden: nur in den Fällen, in denen die First-line-Therapie mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum nicht möglich ist oder in denen eine Empfindlichkeit von *Streptococcus pyogenes* gegenüber Clarithromycin nachgewiesen wurde.
- von leichten bis mäßig schweren Infektionen der Haut und Weichteile.

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

Siehe Abschnitt 5.1 zur Resistenzhäufigkeit bei bestimmten Mikroorganismen.

Die offiziellen Richtlinien zur Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene (einschließlich ältere Patienten) und Jugendliche über 12 Jahren ist 2mal täglich 250 mg.

Für Dosierungen von 2mal täglich 250 mg muss die Tablette mit 250 mg Clarithromycin verwendet werden, da die Tablette mit 500 mg Clarithromycin nicht in zwei gleiche Hälften geteilt werden kann.

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

Dauer der Behandlung:

Die Dauer der Behandlung mit Clarithromycin richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und wird immer vom Arzt bestimmt.

- Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 6 bis 14 Tage.
- Die Behandlung sollte noch mindestens 2 Tage nach Abklingen der Symptome fortgesetzt werden.
- Bei Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* (beta-hämolyisierende Streptokokken vom A-Typ) sollte die Dauer der Behandlung mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen wie rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis zu verhindern. Die Wirksamkeit dieser Präventivmaßnahme ist jedoch nicht belegt.

Kinder und Jugendliche

Clarithromycin dura ist für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Klinische Studien wurden mit Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit pädiatrischer Suspension von Clarithromycin durchgeführt. Kinder unter 12 Jahren sollten daher Clarithromycin als pädiatrische Suspension einnehmen (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). Es liegen nicht genügend Daten vor, um ein Dosierungsschema für die Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten zu empfehlen, die jünger als 18 Jahre sind.

Lebererkrankungen

Die Ergebnisse einer klinischen Studie in Patienten mit Leberinsuffizienz zeigten, dass bei Patienten mit mäßig bis schwerer Leberinsuffizienz eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich ist.

Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) sollte die Dosis auf einmal täglich 250 mg und bei schweren Infektionen auf zweimal täglich 250 mg halbiert werden. Die Dauer der Behandlung sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Clarithromycin kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Für Dosierungen, die mit den angegebenen Stärken nicht abgedeckt werden können, stehen andere Stärken des Arzneimittels zur Verfügung.

4.3 Gegenanzeigen

- Clarithromycin *dura* ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Clarithromycin, anderen Makroliden, Azalid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile der Arzneimittel.
- die gleichzeitige Anwendung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- bei Patienten unter Behandlung mit Ergot-Alkaloiden. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da dies zu Ergottoxizität führen kann.
- die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5)
- bei Patienten, die mit Cisaprid, Pimozid, Astemizol oder Terfenadin behandelt werden. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin erhielten, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Cisaprid, Pimozid und Terfenadin gemessen. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsades de Pointes“ führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit Astemizol und anderen Makroliden beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

- bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Intervallverlängerung in der Anamnese oder ventrikulären Arrhythmien, einschließlich Torsades de Pointes (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Wegen des erhöhten Risikos einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse darf Clarithromycin nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), die weitgehend von CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Clarithromycin darf bei Patienten mit Hypokaliämie nicht angewendet werden (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls).
- Patienten mit schwerem Lebersversagen und gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung dürfen Clarithromycin nicht einnehmen.
- Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren sollte Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin nehmen, angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte Clarithromycin ohne sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken nicht an Schwangere verordnen, besonders während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber abgebaut. Daher ist das Arzneimittel bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden. Auch bei Patienten mit mittelschwer bis stark eingeschränkter Nierenfunktion darf Clarithromycin nur mit Vorsicht angewendet werden.

Fälle von tödlichem Lebersversagen (siehe Abschnitt 4.8) wurden berichtet. Einige Patienten hatten möglicherweise bereits bestehende Lebererkrankungen oder andere lebertoxische Arzneimittel eingenommen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sich Zeichen und Symptome einer Lebererkrankung, wie Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus oder Druckempfindlichkeit des Bauches entwickeln.

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 leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Flora des Dickdarms, was zu einer Überwucherung von *C. difficile* (CDAD) führen kann. Eine CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen nach der Anwendung von Antibiotika Durchfall auftritt. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da über das Auftreten einer CDAD mehr als zwei Monate nach der Verabreichung eines Antibiotikums berichtet wurde. Daher sollte, unabhängig von der Indikation, ein Absetzen der Clarithromycin-Therapie in Betracht gezogen werden. Mikrobiologische Untersuchungen sollten durchgeführt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Es liegen Berichte nach Markteinführung von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Fälle traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Gabe von Colchicin und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Wie auch bei anderen Antibiotika sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion die Clarithromycin-Dosierung in Abhängigkeit vom Grad der Einschränkung entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung berücksichtigt werden.

Clarithromycin kann angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Penicillin oder wenn die Anwendung eines Penicillins aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz und Kreuzallergie zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika, Clindamycin und Lincomycin ist zu achten.

Andere ototoxische Arzneimittel sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Clarithromycin angewendet werden, besonders Aminoglykoside. Die vestibuläre und auditorische Funktion sollte während und nach der Behandlung überwacht werden.

Die Anwendung einer antimikrobiellen Therapie, wie z. B. Clarithromycin, zur Behandlung einer *H. pylori*-Infektion kann zu einer Selektion arzneimittelresistenter Organismen führen.

Langfristige Anwendung kann, wie bei anderen Antibiotika, zu einer Superinfektion mit nicht-empfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Bei Auftreten einer Superinfektion sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Verlängerung der QT-Zeit

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 Torsades de pointes) führen können, sollte Clarithromycin mit Vorsicht bei folgenden Patienten verwendet 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 einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf von Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener erworbener Verlängerung der QT-Zeit oder mit anamnestisch bekannten ventrikulären Arrhythmien nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pneumonie:

In Anbetracht der sich entwickelnden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden, ist es wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verschrieben wird. Bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin nur in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Leichte bis mäßig schwere Infektionen der Haut und Weichteile:

Diese Infektionen werden am häufigsten durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht. Beide Keime sind häufig resistent gegenüber Makroliden. Es ist daher wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. In Fällen, in denen Betalaktame nicht angewendet werden können (z. B. bei einer Allergie gegen Betalaktame) sind andere Antibiotika, wie z. B. Clindamycin, die Mittel der ersten Wahl. Derzeit spielen Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen eine Rolle, wie bei Infektionen, die durch *Corynebacterium minutissimum* (Erythrasma) verursacht werden, Akne vulgaris, bei Erysipel und in Situationen, in denen eine Penicillin-Behandlung nicht möglich ist.

Im Falle einer schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktion wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, sollte die Clarithromycin-Therapie sofort abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Clarithromycin sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, mit Vorsicht angewendet werden, da möglicherweise subtherapeutische Clarithromycin-Konzentrationen auftreten können (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin hemmt das Enzym CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die weitestgehend über dieses Enzym abgebaut werden, sollte nur auf Fälle beschränkt werden in denen Clarithromycin deutlich angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.5).

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 mit anderen Statinen verschrieben wird. Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, die Clarithromycin und Statine eingenommen haben, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie hin überwacht werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, sollte das Statin in der geringstmöglichen Dosis verabreicht werden. Die Anwendung eines Statins, das nicht über CYP3A metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), kann in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu erheblicher Hypoglykämie führen. Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulantien: Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Warfarin besteht das Risiko von schweren Blutungen und signifikanten Erhöhungen der „International Normalized Ratio (INR)“ (siehe Abschnitt 4.5). Während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien, sollten INR und Prothrombinzeiten häufig kontrolliert werden.

Streptococcus pyogenes: Im Allgemeinen lassen sich Streptokokken mit Clarithromycin wirksam im dem Mundrachenraum eradizieren. Es liegen jedoch keine Daten zur Wirksamkeit von Clarithromycin bei der anschließenden Verhinderung von rheumatischem Fieber vor.

Bei einer Pharyngitis im Zusammenhang mit einer Infektion mit beta-hämolyisierende Streptokokken sollte die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage betragen.

Clarithromycin kann die Plasmaspiegel sowie die Wirksamkeit einer Reihe anderer Arzneimittel beeinflussen und umgekehrt. Clarithromycin darf daher nicht gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Zusätzlich enthält Abschnitt 4.5 nähere Angaben zu möglichen Arzneimittel-Wechselwirkungen und sollte sorgfältig beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung der folgenden Arzneistoffe ist wegen der Gefahr schwerer Arzneimittel-Wechselwirkungen streng kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Erhöhte Cisapridspiegel wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten. Dies kann zu QT-Verlängerung und Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsades de Pointes“ führen. Ähnliche Symptome zeigten sich bei Patienten, die mit Pimozid in Kombination mit Clarithromycin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Stoffwechsel von Terfenadin verändern, was zu erhöhten Terfenadinspiegeln führt; dies wurde gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsades de Pointes“ in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie mit 14 Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der Serumspiegel des Säure-Metaboliten von Terfenadin und in einer Verlängerung des QT-Intervalls; dies führte zu keiner klinisch nachweisbaren Wirkung. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Berichte nach Markteinführung zeigen, dass die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Ergototoxizität in Verbindung gebracht wurde, die durch Vasospasmus und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe, einschließlich des zentralen Nervensystems charakterisiert ist. 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 4.3), da diese Statine weitestgehend von CYP3A4 metabolisiert werden und gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin ihre Plasmakonzentration erhöht, was das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, erhöht. Berichte über eine Rhabdomyolyse wurden über Patienten erhalten, die Clarithromycin gleichzeitig mit diesen Statinen eingenommen haben. Wenn eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermeiden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während der Behandlung ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten wenn Clarithromycin mit Statinen verschrieben wird. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die geringstmögliche Dosis des Statins zu verschreiben. Die Anwendung eines Statins, das nicht abhängig vom CYP3A-Metabolismus ist (z.B. Fluvastatin) kann in Betracht gezogen werden. Patienten sollten hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer Myopathie hin überwacht werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Clarithromycin-Filmtabletten

CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können die Metabolisierung von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu sub-therapeutischen Konzentrationen von Clarithromycin und damit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Ferner könnte es notwendig sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, der aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die Fachinformation des angewendeten CYP3A4-Hemmers). Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Clarithromycin führte zu einem Anstieg des Serumspiegels von Rifabutin, einer Verminderung des Serumspiegels von Clarithromycin, in Verbindung mit einem erhöhten Risiko einer Uveitis.

Die folgenden Arzneimittel sind bekannt oder es wird vermutet, dass sie die zirkulierenden Konzentrationen von Clarithromycin beeinflussen; eine Anpassung der Clarithromycin-Dosierung oder die Erwägung einer alternativen Behandlung können erforderlich sein.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Metabolisierungs-Systems wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, und Rifapentin können die Metabolisierung von Clarithromycin beschleunigen und damit den Plasmaspiegel von Clarithromycin erniedrigen, bei gleichzeitiger Erhöhung des Spiegels von 14-OH-Clarithromycin, einem Metaboliten, der auch mikrobiologisch aktiv ist. Da die mikrobiologischen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin für verschiedene Bakterien unterschiedlich sind, könnte die beabsichtigte therapeutische Wirkung bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden. Eine 39 %-ige Verringerung der AUC für Clarithromycin und eine 34 %-ige Zunahme der AUC des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten wurde beobachtet, wenn Clarithromycin gleichzeitig mit dem CYP3A4-Induktor Efavirenz angewendet wurde.

Unter solchen Umständen kann es erforderlich sein, die Clarithromycin-Dosis zu erhöhen und die Sicherheit und Wirksamkeit zu überwachen. Die Überwachung der Plasmaspiegel des CYP3A4-Induktors kann notwendig sein, da die Spiegel durch die Hemmung von CYP3A4 durch Clarithromycin erhöht sein können (siehe auch die entsprechenden Arzneimittel-Informationen der verabreichten CYP3A4-Induktoren).

Etravirin

Die Clarithromycin-Aufnahme wurde durch Etravirin verringert; die Konzentration des aktiven Metaboliten, 14-OH-Clarithromycin, war hingegen erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegenüber Bakterien des Mycobacterium avium Komplex (MAC) aufweist, könnte die

Gesamtaktivität gegen diese Pathogene verändert sein; deshalb sollten Alternativen zu Clarithromycin für die Behandlung von MAC in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Fluconazol täglich und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich bei 21 gesunden Probanden führten zu einer Erhöhung der mittleren Steady-State Minimumkonzentration (C_{\min}) von Clarithromycin und der Fläche unter der Kurve (AUC) von 33 % bzw. 18 %. Steady-state-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol nicht signifikant betroffen. Eine Dosisanpassung von Clarithromycin ist nicht erforderlich.

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir 200 mg alle acht Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden zu einer deutlichen Hemmung der Metabolisierung von Clarithromycin führte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir sind C_{\max} , C_{\min} und AUC von Clarithromycin jeweils um 31 %, 182 % und 77 % erhöht. Die Bildung des 14-Hydroxy-Metaboliten war fast vollständig gehemmt. Wegen der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin, sollte keine Dosisreduktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erforderlich sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte jedoch die folgende Dosisanpassung berücksichtigt werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 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 um 75 % reduziert werden. Dosen von Clarithromycin größer als 1 mg/Tag sollten nicht in Kombination mit Ritonavir angewendet werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren wie Atazanavir und Saquinavir angewendet wird (siehe Abschnitt unten, Bi-direktionale Arzneimittelinteraktionen).

Wirkung von Clarithromycin-Tabletten auf andere Arzneimittel:

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, als bekannter CYP3A-Hemmer, und Arzneistoffen, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, kann mit Erhöhungen der Arzneistoffkonzentrationen verbunden sein. Dies kann die sowohl die Wirkungen und als auch die Nebenwirkungen dieser Arzneistoffe verstärken oder verlängern. Clarithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die mit anderen Arzneistoffen behandelt werden, die bekannte Substrate des CYP3A-Enzyms sind, insbesondere wenn die CYP3A-Substrate eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat umfassend von diesem Enzym metabolisiert wird.

Dosisanpassungen können in Erwägung gezogen werden, und wenn möglich, sollten Serumkonzentrationen von Arzneistoffen, die hauptsächlich über CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten die gleichzeitig Clarithromycin anwenden, eng überwacht werden. Alternativ kann während der Anwendung von Clarithromycin die Behandlung mit den CYP3A4-Substraten unterbrochen werden.

Bei den folgenden Arzneistoffen oder Arzneistoff-Klassen ist bekannt oder es wird vermutet, dass sie über das gleiche CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Mutterkorn-Alkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin), atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin, diese Liste erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Arzneimittel-Wechselwirkungen aufgrund ähnlicher Mechanismen über andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

Antiarrhythmika

Seit Markteinführung wurde über Fälle von „Torsades de Pointes“ bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von

Clarithromycin mit diesen Arzneistoffen sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung hin überwacht werden. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid sollten während der Clarithromycin-Therapie überwacht werden.

Es liegen Berichte nach Markteinführung über Hypoglykämie bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid vor. Deshalb sollten die Blutzuckerspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid könnte Clarithromycin an der Inhibition des CYP3A-Enzyms beteiligt sein und bei gleichzeitiger Anwendung Hypoglykämie verursachen. Die sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird empfohlen.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde gesunden erwachsenen Probanden in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) gegeben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol erhöhten sich durch die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin (C_{max} , AUC_{0-24} und $t_{1/2}$ erhöhten sich um 30 %, 89 % bzw. 34 %). Der mittlere 24-Stunden-Magen-pH-Wert betrug 5,2 bei alleiniger Anwendung von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol und Clarithromycin.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Jede dieser Phosphodiesterase-Inhibitoren wird, zumindest teilweise, durch CYP3A metabolisiert und CYP3A kann durch gleichzeitig angewendetes Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil führt wahrscheinlich zu einer erhöhten Exposition des Phosphodiesterase-Hemmers. Eine Reduktion der Dosierungen von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte in Erwägung gezogen werden, wenn diese Arzneistoffe zusammen mit Clarithromycin angewendet werden.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass die Spiegel von zirkulierendem Theophyllin oder Carbamazepin mäßig aber statistisch signifikant ($p < 0,05$) erhöht sind, wenn diese Arzneistoffe gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden. Eine Reduzierung der Dosis kann in Betracht gezogen werden.

Tolterodin

Der Hauptmetabolisierungsweg für Tolterodin erfolgt über die 2D6-Isoform von Cytochrom P450 (CYP2D6). In einem Teil der Bevölkerung, der über kein CYP2D6 verfügt, erfolgt die Metabolisierung jedoch über CYP3A. In diesem Teil der Bevölkerung, führt die Hemmung von CYP3A zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Tolterodin. Eine Reduktion der Tolterodindosierung kann in Gegenwart von CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin bei schlechten CYP2D6-Metabolisierer notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zweimal täglich), war die AUC von Midazolam nach *intravenöser* Anwendung um das 2,7fache und nach oraler Verabreichung um das 7fache erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von oralem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wenn *intravenöses* Midazolam zusammen mit Clarithromycin angewendet wird, muss der Patienten engmaschig überwacht werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für andere Benzodiazepine, die durch CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A eliminiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittel-Wechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit), wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Triazolam angewendet wurde. Eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Wirkungen auf das ZNS wird vorgeschlagen.

Es gibt keine humanen *in-vitro*-Daten, die Interaktionen zwischen Clarithromycin und den nachfolgend genannten Arzneimitteln beschreiben: Aprepitant, Halofantrin und Ziprasidon. Da jedoch *in-vitro*-Daten nahe legen, dass diese Arzneimittel CYP3A-Substrate sind, sollten sie nur unter Vorsicht mit Clarithromycin gemeinsam angewendet werden.

Gleichzeitige Verabreichung von Eletriptan mit CYP3A Inhibitoren, wie Clarithromycin, ist kontraindiziert.

Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Clarithromycin führte zu einer Steigerung der C_{\min} -Spiegel von Ciclosporin und Tacrolimus um mehr als das 2-fache. Ähnliche Effekte sind auch für Sirolimus zu erwarten. Zu Beginn der Behandlung mit Clarithromycin müssen bei Patienten, die bereits eines dieser Immunsuppressiva erhalten, die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus bzw. Sirolimus engmaschig überwacht und die Dosen, falls notwendig, gesenkt werden. Nach Absetzen der Clarithromycinbehandlung sollte sich die Dosisanpassung von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus an den Plasmaspiegeln orientieren. Clarithromycin wirkt dem bakteriziden Effekt von Beta-Laktam Antibiotika entgegen.

Warfarin

Clarithromycin kann zur Steigerung der Wirkung von Warfarin führen. Die Prothrombinzeit sollte regelmäßig überprüft und die Warfarin-Dosis entsprechend angepasst werden.

Rifabutin

Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Clarithromycin bewirkte eine Erhöhung bzw. eine Verringerung der Plasmaspiegel. Dies kann zum erhöhten Risiko einer Rifabutin bedingten Uveitis führen.

Fluconazol

Clarithromycin kann zur Erhöhung der Plasmaspiegel von Fluconazol führen.

Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen

Aminoglykoside

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, besonders mit Aminoglykosiden (siehe Abschnitt 4.4), hat vorsichtig zu erfolgen.

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 Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Digoxin

Von Digoxin wird angenommen, dass es ein Substrat des Efflux-Transporters, P-Glycoprotein (Pgp) ist. Von Clarithromycin ist bekannt, dass es Pgp hemmt. Wenn Clarithromycin und Digoxin zusammen angewendet werden, kann es durch die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition von Digoxin führen. Erhöhte Digoxin-Serumkonzentrationen bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten, wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlichen Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentrationen sollten während der gleichzeitigen Anwendung von Digoxin und Clarithromycin sorgfältig überwacht werden.

Zidovudin

Die gleichzeitige orale Anwendung von Clarithromycin Tabletten und Zidovudin kann bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten zu einer Abnahme der Steady-State-Konzentrationen von Zidovudin führen. Da Clarithromycin die Resorption von gleichzeitig verabreichtem oralen Zidovudin beeinträchtigen kann, kann diese Interaktion weitgehend durch eine Staffelung der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin - 4-Stunden-Intervall zwischen den einzelnen Arzneimitteln – vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint bei pädiatrischen HIV-infizierten Patienten, die Clarithromycin als Suspension mit Zidovudin oder Didesoxyinosin einnehmen, nicht aufzutreten. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin über eine intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gab spontane oder veröffentlichte Berichte über Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneistoffen, von denen nicht angenommen wurde, dass sie durch CYP3A (z. B. Phenytoin und Valproat) metabolisiert werden. Bestimmungen der Serumspiegel dieser Arzneistoffe werden empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden. Erhöhte Serumspiegel wurden berichtet.

Bi-direktionale Arzneimittelinteraktionen

Atazanavir

Beide, Clarithromycin und Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Anzeichen für eine bi-direktionale Arzneimittelinteraktion. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einem 2fachen Anstieg der Exposition mit Clarithromycin und einer 70 %-igen Abnahme der Exposition von 14-Hydroxy-Clarithromycin, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %. Wegen der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin, sollte eine Dosisreduktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht erforderlich sein. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min) sollte die Dosis von Clarithromycin um 50 % verringert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis, mit Hilfe einer geeigneten Clarithromycin-Formulierung, um 75 % verringert werden. Dosen von Clarithromycin größer als 1000 mg pro Tag sollten nicht zusammen mit Protease-Inhibitoren verabreicht werden.

Kalziumkanalblocker

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Kalziumkanalblockern, die von CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem), wegen des Risikos einer Hypotension. Die Plasmakonzentrationen sowohl von Clarithromycin als auch der Kalziumkanalblocker könnten aufgrund der Interaktion ansteigen. Niedriger Blutdruck, Bradyarrhythmien und Laktatazidose wurden in Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil eingenommen haben.

Itraconazol

Beide, Clarithromycin und Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, was zu einer bi-direktionalen Arzneimittel-Wechselwirkung führt. Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die Itraconazol und Clarithromycin gleichzeitig einnehmen, sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung hin überwacht werden.

Saquinavir

Beide, Clarithromycin und Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Anzeichen für eine bi-direktionale Arzneimittelinteraktion. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapseln, 1200 mg dreimal täglich) bei 12 gesunden Probanden führte zu Steady-State AUC und C_{max} -Werten von Saquinavir, die um 177 % und 187% höher waren, als diejenigen, mit Saquinavir allein. Die Clarithromycin AUC und C_{max} -Werte waren um ca. 40 % höher als jene mit Clarithromycin allein. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn die beiden Arzneistoffe für eine begrenzte Zeit in den getesteten Dosen/Formulierungen zusammen angewendet werden. Beobachtungen aus Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit der Weichgelatine kapsel-Formulierung können nicht als repräsentativ für die Auswirkungen bei Saquinavir Hartgelatine kapsel angesehen werden. Beobachtungen aus Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien, die mit Saquinavir allein durchgeführt wurden, können möglicherweise nicht als repräsentativ für die

Auswirkungen einer Saquinavir/Ritonavir-Therapie angesehen werden. Wenn Saquinavir zusammen mit Ritonavir verabreicht wird, sollten die potenziellen Wirkungen von Ritonavir auf Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine Angaben bezüglich der Auswirkungen auf die Fertilität bei Anwendung von Clarithromycin beim Menschen. Tierstudien lassen keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen bezüglich der Fertilität erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daten von 122 Schwangeren, die während des ersten Schwangerschaftsdrittels mit Clarithromycin behandelt wurden, ergaben eine Fehlgeburtsrate von 14 % und deuten auf ein mögliches Risiko für den Menschen hin. Die Sicherheit von Clarithromycin während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Ergebnissen aus Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen, kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung während der Schwangerschaft wird daher ohne eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nicht empfohlen.

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit wurde nicht nachgewiesen. Clarithromycin sowie sein aktiver Metabolit wird in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb kann es zu Durchfällen sowie zu Pilzbesiedlung der Schleimhäute beim gestillten Säugling kommen, die ein Abstillen notwendig machen könnte. Die Möglichkeit der Entwicklung einer Überempfindlichkeit gegenüber Clarithromycin sollte berücksichtigt werden. Deshalb sollte das potentielle Risiko für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abgewogen werden.

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

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Es ist jedoch vor dem Durchführen dieser Tätigkeiten zu berücksichtigen, dass möglicherweise Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrung und Orientierungslosigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und üblichsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Clarithromycin-Therapie sowohl für Erwachsene als auch Kinder, sind Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Kopfschmerzen und Geschmacksveränderungen. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen von leichter Intensität und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolid-Antibiotika (siehe Abschnitt b von Abschnitt 4.8).

Es gab in klinischen Studien keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen der Patientengruppe mit oder ohne vorbestehender Mykobakterien-Infektion.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, sowie aus Erfahrungen nach Markteinführung mit Clarithromycin mit Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, mit Granulat zur Herstellung einer Suspension, mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, mit Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Die Reaktionen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang stehen, sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten entsprechend der folgenden Kategorien aufgelistet: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit der Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach Markteinführung ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, wenn der Schweregrad beurteilt werden konnte.

Systemorgan - klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		orale Candidiasis	Candidiasis, vaginale Infektion		Erysipel, pseudo-membranöse Kolitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ¹ , Eosinophilie ¹		Agranulocytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Angstzustände	Alpträume	Psychotische Störungen, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, ungewöhnliche Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen	Schwindel, Somnolenz ³ , Tremor	Parästhesien	Krämpfe, Ageusie, Parosmie, Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Hörschädigung, Tinnitus		Taubheit
Herz-erkrankungen			Elektrokardiogramm QT-Verlängerung		Torsade de Pointes ⁴ , ventrikuläre Tachykardie ⁴ ,

			g ⁴ , Palpitationen		ventrikuläre Fibrillation
Gefäß- erkrankungen					Hämorrhagie
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakt s		Diarrhö ⁵ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauch- schmerzen, Stomatitis, Glossitis	aufgeblähter Bauch ¹ , Konstipation, Mundtrocken heit, Aufstoßen, Flatulenz		akute Pankreatitis, Zungen- und Zahn- verfärbungen
Leber- und Gallen- erkrankungen		Abnormer Leberfunktio nstest	Cholestase ¹ , Hepatitis ¹ , erhöhte Alanin- Aminotrans- ferase, Aspartat- erhöhte Aminotrans- ferase, erhöhte Gamma- Glutamyltran s-ferase ¹		Leberversagen ⁶ , hepatozellulär e Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Rash, Hyperhidrosi s	Pruritus, Urtikaria,		Stevens- Johnson Syndrom ² , toxische epidermale Nekrolyse ² , Arzneimittel- Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen					Rhabdomyoly se ⁷ , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden			Unwohlsein ¹ , Asthenie ¹ , Brustkorbsch merz ¹ , Schüttelfrost ¹ , Ermüdung ¹		

am Verabreichungsort					
Untersuchungen		Erhöhter BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff)	Kreatinin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht ¹ , Laktatdehydrogenase im Blut erhöht ¹		INR (International Normalised Ratio) erhöht, abnorme Urinfarbe, verlängerte Prothrombinzeit ⁶ , Serum-Bilirubin erhöht

¹ Nebenwirkungen, die nur mit der Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtet wurden

^{2,4,5,6,7} siehe Abschnitt a)

³ siehe Abschnitt c)

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittel-Wechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit), wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Triazolam angewendet wurde. Eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Wirkungen auf das ZNS wird vorgeschlagen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen: Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt e).

d. Kinder und Jugendliche

Klinische Studien wurden mit Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit pädiatrischer Suspension von Clarithromycin durchgeführt. Kinder unter 12 Jahren sollten daher Clarithromycin als pädiatrische Suspension einnehmen. Es liegen nicht genügend Daten vor, um ein Dosierungsschema für die Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten zu empfehlen, die jünger als 18 Jahre sind.

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

e. Andere spezielle Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten

Bei Patienten mit AIDS und anderen immunsupprimierten Patienten, die aufgrund von Infektionen mit Mykobakterien über lange Zeit mit höheren Dosen von Clarithromycin behandelt wurden, war es oft schwierig, Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Anwendung von Clarithromycin in Zusammenhang standen, von zugrunde liegenden Zeichen der HIV-Erkrankung („Human Immunodeficiency Virus“) oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, bei Patienten, die mit einer täglichen Gesamtdosis von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderungen, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen, Erhöhung der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-(SGOT) und Serumglutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)-Werte. Zusätzliche, weniger häufige Nebenwirkungen waren Atemnot, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenz war vergleichbar bei Patienten, die mit 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden, waren aber in der Regel etwa 3- bis 4-mal so häufig bei Patienten, die eine tägliche Gesamtdosis von 4000 mg von Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immunsupprimierten Patienten wurden die Auswertungen der Laborwerte durch die Analyse der Werte vorgenommen, die außerhalb der ernstzunehmenden abnormen Grenzwerte für den betroffenen Test lagen (d.h. die extrem hohen oder niedrigen Grenzwerte). Auf der Grundlage dieser Kriterien, hatten etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich bekommen hatten, ernstlich abnormal erhöhte SGOT und SGPT und ungewöhnlich niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein niedrigerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen hatte außerdem erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte. Eine leicht höhere Inzidenz von abnormen Werten für alle Parameter, außer weißen Blutkörperchen, wurde bei Patienten beobachtet, die täglich 4000 mg erhielten.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Die Aufnahme großer Mengen von Clarithromycin kann erwartungsgemäß zu Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinalen Symptomen führen, die unter Abschnitt 4.8 aufgelistet sind. Bei einem Patienten mit bipolarer Störung in der Krankengeschichte kam es nach Einnahme von 8 g Clarithromycin zu verändertem Geisteszustand, paranoidem Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Gegenmaßnahmen:

Mit einer Überdosierung einhergehende Nebenwirkungen sollten durch die rasche Eliminierung des nicht-resorbierten Arzneistoffs behandelt werden. Wie bei anderen Makroliden, ist nicht zu erwarten, dass Clarithromycin-Serumspiegel merklich durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse beeinflusst werden. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Eine Magenspülung sowie unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden. Die Gabe von Aktivkohle kann nützlich sein.

In sehr seltenen Fällen kann es zu schweren und akuten allergischen Reaktionen, z. B. anaphylaktischem Schock, kommen. Bei den ersten Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen müssen die Behandlung mit Clarithromycin abgesetzt und unverzüglich die erforderlichen Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide

ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Erythromycinderivat. Es übt seine antibakterielle Wirkung durch die Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen empfindlicher Bakterien aus und unterdrückt die Proteinsynthese. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Clarithromycin sind im Allgemeinen um das 2-fache niedriger als die MHK von Erythromycin.

Der 14-Hydroxymetabolit von Clarithromycin ist ebenfalls antibakteriell wirksam. Die MHK dieses Metaboliten entsprechen denen der Ausgangsverbindung oder sind zweimal so hoch. Eine Ausnahme ist *Haemophilus influenzae*; hier ist die Aktivität des 14-Hydroxymetaboliten doppelt so hoch wie die der Ausgangsverbindung.

Resistenzmechanismen

Zu den Resistenzmechanismen gegen Makrolid-Antibiotika gehören Veränderungen an der Zielstruktur für das Antibiotikum, sie können aber auch auf einer Modifikation und/oder aktivem Efflux des Antibiotikums beruhen. Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt, induziert oder konstitutiv sein. Gegen Makrolide resistente Bakterien bilden Enzyme, die zur Methylierung des Adeninrests an der ribosomalen RNA führen und dadurch die Bindung des Antibiotikums an das Ribosom verhindern. Gegen Makrolide resistente Organismen zeigen in der Regel eine Kreuzresistenz gegen Lincosamide und Streptogramin B auf der Grundlage der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle. Clarithromycin gehört ebenfalls zu den starken Induktoren dieser Enzyme.

Darüber hinaus haben Makrolide eine bakteriostatische Wirkung, die auf der Hemmung der Peptidyltransferase der Ribosomen beruht.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin. Methicillin-resistente Staphylokokken und Penicillin-resistenter *Streptococcus pneumoniae* sind resistent gegen Makrolide wie Clarithromycin.

Grenzwerte

Folgende MHK-Grenzwerte wurden vorgeschlagen, um empfindliche von resistenten Organismen zu unterscheiden:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

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.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> [°]
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Mycobacterium avium</i> [°]
<i>Mycobacterium chelonae</i> [°]
<i>Mycobacterium intracellulare</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

^s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

¹ Resistenzrate in einigen Studien $\geq 10\%$

² Resistenzrate bei vorbehandelten Patienten $\geq 10\%$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clarithromycin wird nach der Einnahme schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Clarithromycin nach oraler Gabe beträgt etwa 50%. Nahrungsaufnahme führt zu einer leichten Verzögerung der Resorption, hat aber keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Daher kann Clarithromycin unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei einer Dosierung von 250 mg zweimal täglich beträgt die maximale Plasmakonzentration 1-2 $\mu\text{g/ml}$ für Clarithromycin und 0,6 $\mu\text{g/ml}$ für 14-Hydroxy-Clarithromycin. Bei einer Dosierung von 500 mg zweimal täglich liegen diese Werte bei 2,7 bis 2,9 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 0,88 bis 0,83 $\mu\text{g/ml}$. Steady-state Konzentrationen werden innerhalb von 2-3 Tagen erreicht.

Verteilung

Clarithromycin führt zu Gewebekonzentrationen, die die zirkulierenden Wirkstoffspiegel mehrfach übersteigen. Erhöhte Clarithromycin-Konzentrationen wurden sowohl im Mandel- als auch im Lungengewebe gefunden. Clarithromycin dringt in die Mittelohrflüssigkeit in höheren Konzentrationen als ins Serum. Clarithromycin dringt auch in die Magenschleimhaut ein und wird in therapeutischen Konzentrationen zu 80% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Clarithromycin wird vor allem in der Leber rasch abgebaut (Cytochrom P 450).

Drei Metaboliten sind nachweisbar: N-Desmethyl-Clarithromycin, Descladinosyl-Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin.

Beim Menschen ist 14-Hydroxy-Clarithromycin, der wichtigste Metabolit von Clarithromycin, mikrobiologisch aktiv. Diese Aktivität ist jedoch weniger ausgeprägt als die des parentalen Moleküls, außer für *Haemophilus influenzae*, für das die Aktivität des Metaboliten *in vitro* doppelt so hoch ist.

Zusätzlich haben die *in vitro* durchgeführten Arbeiten gezeigt, dass Clarithromycin und sein Metabolit in Bezug auf *Haemophilus influenzae* einen stammabhängigen synergistischen Effekt haben.

Nach oralen Gaben von 250 und 1200 mg wurden maximale Plasmakonzentrationen dieses Metaboliten von 0,5 $\mu\text{g/ml}$ beziehungsweise 1,2 $\mu\text{g/ml}$ beobachtet.

Im Fließgleichgewicht steigt das Level von 14-OH-Clarithromycin nicht proportional mit der Clarithromycin-Dosis und die Halbwertszeiten beider Substanzen tendieren dazu, bei höheren Dosen länger zu sein.

Clarithromycin zeigt eine nicht-lineare Pharmakokinetik.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit steigt von 2-4 Stunden nach der Einnahme von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin auf 5 Stunden nach der Einnahme von zweimal täglich 500 mg. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten liegt zwischen 5 und 6 Stunden.

Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Clarithromycin fand sich 70-80% der Radioaktivität im Stuhl wieder. Ungefähr 20-30% des Clarithromycins wurde als unveränderter Wirkstoff im Urin wiedergefunden. Bei Niereninsuffizienz steigt der Clarithromycin-Plasmaspiegel, wenn die Dosis nicht vermindert wird.

Die Gesamt-Plasma-Clearance wird auf ungefähr 700 ml/min geschätzt bei einer renalen Clearance von ca. 170 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 4-wöchigen Tierstudien wurde festgestellt, dass die Clarithromycintoxizität von der Dosis und Dauer der Behandlung abhängig ist. In allen Spezies wurden erste Anzeichen einer Toxizität in der Leber bemerkbar; in der es bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen zu Läsionen kam. Die mit dieser Toxizität assoziierte systemische Exposition ist nicht im Detail bekannt; die toxischen Dosen lagen jedoch deutlich höher als die empfohlenen therapeutischen Dosen beim Menschen.

In-vitro und *in-vivo*-Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Mutagenität von Clarithromycin.

Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten, dass die *intravenöse* Verabreichung einer 2fachen klinischen Dosis von Clarithromycin in Kaninchen sowie die orale Gabe einer 10fachen klinischen Dosis in Affen zu einer Zunahme der spontane Fehlgeburten führte. Diese Dosen waren mit toxischen Erscheinungen der Muttertiere verbunden. Kardiovaskuläre Missbildungen wurden bei Ratten, die mit einer Dosis von 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, beobachtet. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität beobachtet. In Studien an Mäusen zeigte sich eine wechselnde Häufigkeit (3-30%) von Gaumenspalten bei 70fachen therapeutischen Dosen.

Dosen, die bezogen auf die Körperoberfläche um das 1,3-fache über der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis lagen (Serumlevel etwa doppelt so hoch wie beim Menschen), bewirkten bei männlichen und weiblichen Ratten keine negativen Auswirkungen auf den Östrogenzyklus, Fertilität, Entbindung oder Zustand der Feten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K 29-32)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug
Hypromellose

Hydroxypropylcellulose
Titandioxid (E 171)
Propylenglycol
Vanillin
Chinolingelb (E 104)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel benötigt keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clarithromycin dura 250 mg Filmtabletten:

Packungen mit 10, 12, 14, 20 Filmtabletten in PVdC-PVC/Aluminium-Blistern

Clarithromycin dura 500 mg Filmtabletten:

Packungen mit 14 Filmtabletten in PVdC-PVC/Aluminium-Blistern

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

8. ZULASSUNGSNUMMER

Clarithromycin dura 250 mg: 60621.00.00

Clarithromycin dura 500 mg: 60621.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. November 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig