

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

*CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten*  
Eine Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

*CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten*  
Eine Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

*CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten*  
Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „C1“ auf einer Seite.

*CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten*  
Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe mit seitlichen Kerben und den Prägungen „C“ und „2“ auf jeweils einer Seite der Bruchkerbe.

Die CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

### 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:

##### Infektionen der Atemwege.

wie z.B. akute und chronische Bronchitis, Bronchopneumonie, Lungenentzündung (Pneumonie), sogenannte atypische Lungenentzündung (Mykoplasmenpneumonie).

##### Infektionen in den Nasennebenhöhlen und dem Rachen.

wie z.B. Mandelentzündung (Tonsillitis), Rachenentzündung (Pharyngitis), Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis).

##### Infektionen der Haut.

wie z.B. Eiterflechte (Impetigo), Wundrose (Erysipel), starke Entzündungen der Haarfollikel (schwere Follikulitis), tiefgehende Entzündungen des Haarbalges (Furunkulose), Wundinfektionen.

##### Infektionen durch Mycobakterien

Disseminierte oder lokale Infektionen durch *Mycobacterium avium* oder *Mycobacterium intracellulare* bei AIDS-Patienten. Lokale Infektionen durch *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* oder *Mycobacterium kansasii* (siehe Abschnitt 5.1).

##### Ulkusbehandlung

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

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung antimikrobieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen. Clarithromycin ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren indiziert.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

#### Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre)

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen im Abstand von 12 Stunden jeweils 250 mg Clarithromycin ein.

Bei Nasennebenhöhlenentzündungen (Sinusitis) und schwereren Verlaufsformen von Atemwegsinfektionen wird die Dosis auf 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden erhöht.

#### Kinder

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

Es wurden klinische Studien mit Clarithromycin Suspension bei Kindern im Alter von 6 Monaten-12 Jahren durchgeführt. Deshalb sollte bei Kindern unter 12 Jahren CLARITHROMYCIN BASICS Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

#### Patienten mit mycobakteriellen Infektionen

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin. Wird innerhalb von 3-4 Wochen kein klinisches oder bakteriologisches Ansprechen beobachtet, so kann die Dosis auf 2-mal täglich 1000 mg Clarithromycin erhöht werden.

#### Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit Duodenalulkus (Erwachsene)

Clarithromycin wird im Rahmen der First-Line-Dreifachtherapie in einer Dosierung von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin gegeben.

Die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* sind zu beachten.

#### Ältere Patienten

Wie für Erwachsene und Jugendliche.

#### 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 diesen Patienten beträgt somit die übliche Dosis 1-mal täglich 250 mg Clarithromycin.

Bei Sinusitis und schwereren Verlaufsformen von Atemwegsinfektionen kann eine Dosis von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin verabreicht werden. Die Therapiedauer 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:*

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) nehmen täglich 250 mg Clarithromycin bzw. bei schweren Infektionen nicht mehr 500 mg Clarithromycin ein.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min) ist die Dosis auf 125 mg (hierfür steht ein entsprechendes Clarithromycin-haltiges Granulat mit geringerem Wirkstoffgehalt als alternative Darreichungsform zur Verfügung) bzw. bei schweren Infektionen auf 250 mg Clarithromycin täglich zu reduzieren.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion nicht erforderlich, jedoch sollte die tägliche Dosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden.

#### Art der Anwendung

CLARITHROMYCIN BASICS sollte mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen (siehe Bioverfügbarkeit unter Abschnitt 5.2).

#### Dauer der Behandlung

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

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6-14 Tage. Nach Rückbildung der Symptome sollte die Behandlung noch mindestens 2 Tage lang fortgeführt werden.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



Bei Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* sollte die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen, wie z.B. rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis, zu vermeiden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Clarithromycin und andere Makrolid-Antibiotika, wie z.B. Erythromycin, oder 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, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (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 (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls).

#### Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion

Clarithromycin wird überwiegend über die Leber metabolisiert. 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.

### 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 Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. 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  $\gamma$ -GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins sorgfältig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde im Zusammenhang mit Clarithromycin von Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhter Leberenzymwerte, 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 stand. Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung sofort zu beenden und ihren Arzt aufzusuchen, 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).

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



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.

### Kardiovaskuläre Ereignisse

Es wurden bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, eine verlängerte Repolarisationsphase des Herzens sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt, die ein Risiko von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-pointes-Tachykardien bedingen können (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardien) führen können, sollte Clarithromycin daher mit Vorsicht bei folgenden Patientengruppen angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Reizweiterleitungsstörungen am Herzen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypomagnesiämie. Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig andere QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).
- Eine begleitende Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Intervall-Verlängerung oder bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Clarithromycin, nachgewiesen. Diese Zusammenhänge sollten bei der Verschreibung von Clarithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

### 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.

### Kreuzresistenz

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 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 auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten kann.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



Eine Beendigung der Behandlung mit CLARITHROMYCIN BASICS in Abhängigkeit von der Indikation muss erwogen werden und gegebenenfalls sofort eine angemessene Behandlung (z.B. Einnahme von geeigneten Antibiotika/ Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit für die Indikation klinisch erwiesen ist). 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, toxische epidermale Nekrolyse und Arzneimittelexanthem 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 verordnet werden. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen. Die Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z.B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

**Die Anwendung 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 „Torsade de pointes“ erhöhen. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (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 de Pointes“ verbunden waren (siehe Abschnitt 4.3.). In einer Studie an 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer 2- bis 3-fachen 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).

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



### 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, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verschreiben. Die Anwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängig ist (z.B. Fluvastatin) kann in Betracht gezogen werden. Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

### **Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin**

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

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Spiegeln von Clarithromycin 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-Induktors). 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.

### 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).

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



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 den 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, Ergotaminalkaloide, 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. 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 „Torsade de 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.

#### 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 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 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.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



### Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der kaukasischen 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 Arzneimittelkonzentrationen 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 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-Glykoprotein (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. 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-Glykoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekannterweise 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 Digoxin und Clarithromycin 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 einnahmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als Infusionslösung verabreicht wird.



CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



### 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. Phenytoin, Valproat und Hexobarbital). 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 bidirektionale 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 Verringerung 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 *Mykobacterium avium*-Komplex beruhen, sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die gleichzeitig Atazanavir und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen 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

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale 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 bidirektionale 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).

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
 CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



#### 4.6 Fertilität, 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 Sprosspilzbesiedlung 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 Geschmackssinns. 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. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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, 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.

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Nicht bekannt* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis <sup>1</sup> , Candidosen, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektion <sup>3</sup> , vaginale Infektion	pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozythämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems <sup>5</sup>			anaphylaktoide Reaktion <sup>1</sup> , Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verringerter Appetit	

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



Systemorgan- ganzklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ab- schätzbar.
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität <sup>3</sup>	psychotische Störung, Verwirr- theit, Depersonalisation, De- pression, Desorientierung, Halluzinationen, Albträume, Manie
Erkrankungen des Nervensys- tems		Dysgeusie, Kopf- schmerzen, Ge- schmacksstörung	Bewusstseinsverlust <sup>1</sup> , Dys- kinesie <sup>1</sup> , Benommenheit, Somnolenz <sup>6</sup> , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Paro- smie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste (nach Absetzen meist reversibel)
Herzerkran- kungen			Herzstillstand <sup>1</sup> , Vorhofflim- mern <sup>1</sup> , QT-Intervallverlän- gerung auf dem EKG <sup>7</sup> , Extrasystole <sup>1</sup> , Palpitation	„Torsade de Pointes“ <sup>7</sup> , ventrikuläre Tachykardien <sup>7</sup> , Kammerflimmern
Gefäßerkran- kungen		Vasodilation <sup>1</sup>		Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und des Mediastinums			Asthma <sup>1</sup> , Epistaxis <sup>2</sup> , Lungen- embolie <sup>1</sup>	
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts		Durchfall <sup>9</sup> , Erbre- chen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauch- schmerzen	Ösophagitis <sup>1</sup> , gastroösopha- geale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gas- tritis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch <sup>4</sup> , Obsti- pation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	akute Pankreatitis, Zungen- und Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkran- kungen		abnormaler Leber- funktionstest	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , er- höhte Alanin-Aminotrans- ferase, erhöhte Aspartat- Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transfe- rase <sup>4</sup>	Leberversagen <sup>10</sup> , hepatozellulä- re und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Ausschlag, Hyper- hidrose	bullöse Dermatitis <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag <sup>3</sup>	Akute generalisierte exanthe- matische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup> , toxische epidermale Nekroly- se <sup>5</sup> , Überempfindlichkeitsreak- tionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS), Akne
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochener- krankungen			Muskelspasmen <sup>3</sup> , Steifigkeit des Bewegungsapparates <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,*,11</sup> , Myopa- thie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			erhöhte Kreatininspiegel im Blut <sup>1</sup> , erhöhte Ureasewerte im Blut <sup>1</sup>	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	Phlebitis am Injektionsort <sup>1</sup>	Schmerzen am Injektionsort <sup>1</sup> , Entzündung am Injektionsort <sup>1</sup>	Unwohlsein <sup>4</sup> , Pyrexie <sup>3</sup> , As- thenie, Brustschmerzen <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Erschöpfung <sup>4</sup>	

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



Systemor-ganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
Untersuchun-gen			abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis <sup>1</sup> , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut <sup>4</sup> , erhöhte Laktatdehydroge-nase im Blut <sup>4</sup>	erhöhtes International Normalised Ratio (INR), verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urin-farbe

- \* 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.

<sup>1</sup> UAWs wurden nur berichtet für Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

<sup>2</sup> UAWs wurden nur berichtet für Retardtabletten

<sup>3</sup> UAWs wurden nur berichtet für Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

<sup>4</sup> UAWs wurden nur berichtet für Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

<sup>5,7,9,10</sup> Siehe Abschnitt a.

<sup>6,11</sup> Siehe Abschnitt c.

#### c. Beschreibung der selektierten 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das 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 für Kinder bei Säuglingen/Kindern im Alter von 6 Monaten bis 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.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der ernstlich 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, ernstlich 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  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://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<sub>B</sub>) kommt (sog. MLS<sub>B</sub>-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
 CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS<sub>B</sub>-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. <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>2</sup>	≤ 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):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> °
<i>Mycobacterium kansasii</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>3</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>5</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>4</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
 CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<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.
- <sup>3</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- <sup>4</sup> Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten  $\geq$  50 %.
- <sup>5</sup> Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter  $<$  10 %

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### 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.

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 Gaben von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin wurden maximale Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 2,8 µg/ml gemessen, die Serumhalbwertszeit lag bei 4,7 Stunden.

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\*):

	<b>1 Std.</b>	<b>4 Std.</b>	<b>12 Std.</b>
<b>Lunge*</b>	keine Angaben	17,5	3,8
<b>Nasenschleimhaut</b>	4,2	8,3	2,8
<b>Tonsillen</b>	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.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



#### Ältere Patienten

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 Eliminationshalbwertszeit 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.

#### 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 3-30 %).

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium  
mikrokristalline Cellulose  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Povidon (K 30)  
Stearinsäure  
Magnesiumstearat  
Talkum

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Propylenglykol  
Hydroxypropylcellulose  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Chinolin gelb (E104)  
Vanillin

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre



CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg Filmtabletten  
CLARITHROMYCIN BASICS 500 mg Filmtabletten



#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Folienblister.

Packungen mit 10, 12, 14, 20, 28 oder 30 Filmtabletten.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen

#### **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. Zulassungsnummern**

*CLARITHROMYIN BASICS 250 mg Filmtabletten*  
59943.00.00

*CLARITHROMYIN BASICS 500 mg Filmtabletten*  
59943.01.00

#### **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

20.09.2004/ 06.08.2012

#### **10. Stand der Information**

März 2018

#### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

V08-00