



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 55,81 mg Lactose als Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Nahezu weiße kapselförmige mit einem Film überzogene Tabletten, mit der Prägung "S57" auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin HEC Pharm ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen indiziert, wenn diese durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht worden sind und eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Betalactam-Antibiotika vorliegt oder Betalactam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### **Infektionen der unteren Atemwege:**

- Leichte bis mäßige ambulant erworbene Pneumonie (CAP), einschließlich Legionellose mit Pneumonie
- atypische Pneumonie, die durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* und *Chlamydophila pneumoniae* verursacht wurde
- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnose)

#### **Infektionen der oberen Atemwege:**

- Tonsillitis
- akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnose)
- Streptokokken-Pharyngitis

#### **Leichte bis mäßig schwere Infektionen der Haut oder Weichteile**

- Follikulitis
- Infektionen der unteren Hautschichten
- Erysipel

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu beachten.



## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Erwachsene*

Die übliche empfohlene Dosierung von Clarithromycin HEC Pharm beträgt 500 mg Clarithromycin täglich und sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei schweren Infektionen kann die Dosis auf bis zu 1000 mg einmal täglich erhöht werden.

Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise 7 bis 14 Tage.

#### *Jugendliche ab 12 Jahren*

Wie bei Erwachsenen.

#### *Kinder unter 12 Jahren*

Die Anwendung von Clarithromycin HEC Pharm wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. Für Kinder unter 12 Jahren steht eine geeignete Darreichungsform (Suspension) zur Verfügung.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die tägliche Gesamtdosis auf die Hälfte, z. B. 250 mg einmal täglich, oder bei schweren Infektionen, auf 250 mg zweimal täglich zu reduzieren. Da Clarithromycin HEC Pharm Retardtabletten nicht geteilt werden können, sollten diese Patienten nicht mit Clarithromycin HEC Pharm behandelt werden.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber eliminiert. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen nicht mit Clarithromycin HEC Pharm behandelt werden.

### Art der Anwendung

Clarithromycin HEC Pharm muss jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Retardtablette muss als Ganzes während einer Mahlzeit mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Clarithromycin darf nicht zusammen mit einem der folgenden Wirkstoffe verabreicht werden: Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin, da dies zu einer QT-Verlängerung und kardialen Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes, führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin darf nicht zusammen mit Ticagrelor oder Ranolazin verabreicht werden.

Clarithromycin darf nicht zusammen mit Ergotamin und Dihydroergotamin verabreicht werden, da dies zu einer Ergot-Vergiftung führen könnte.

Clarithromycin darf Patienten mit QT-Verlängerung oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsade de Pointes in der Vorgeschichte, nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

Clarithromycin darf Patienten mit Hypokaliämie nicht gegeben werden (Risiko der Verlängerung der QT-Zeit).

Clarithromycin darf auf Grund des erhöhten Risikos einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen), die rasch durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da eine Reduzierung der täglichen Dosis von 500 mg nicht möglich ist, darf Clarithromycin HEC Pharm nicht Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min gegeben werden. Alle anderen Darreichungsformen dürfen bei dieser Patientenpopulation verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Clarithromycin darf bei Patienten, die an schwerem Leberversagen in Verbindung mit Nierenfunktionsstörungen leiden, nicht verwendet werden.

Wie andere starke CYP3A4-Hemmer, darf Clarithromycin bei Patienten, die Colchicin erhalten, nicht verwendet werden.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Schwangerschaft

Clarithromycin sollte schwangeren Frauen insbesondere in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.6).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Deshalb ist bei Verabreichung dieses Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit der entsprechenden Vorsicht vorzugehen. Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit mäßig bis schwer ausgeprägter Niereninsuffizienz. Fälle von tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8) wurden berichtet. Manche Patienten leiden möglicherweise bereits an einer Lebererkrankung oder haben andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z. B. Anorexie, Ikterus, dunkel verfärbter Urin, Pruritus, druckempfindlicher Bauch) entwickeln.

### Pseudomembranöse Kolitis

wurde im Zusammenhang mit nahezu allen Antibiotika, einschließlich Makroliden, berichtet, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann.

### *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD)

*Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei der Anwendung mit fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Clarithromycin, berichtet und kann mit Schweregraden von mildem Durchfall bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Flora des Dickdarms und kann zu vermehrtem Wachstum von *C. difficile* führen.

CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die nach der Anwendung von Antibiotika Diarrhö entwickeln. Dabei ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, da Berichte vorliegen, dass CDAD auch noch bis zu zwei Monate nach der Verabreichung des antibakteriellen Wirkstoffes auftreten kann. Daher sollte unabhängig von der Indikation ein Absetzen der Clarithromycin-Therapie in Betracht gezogen werden. Es sollte eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt und eine adäquate Behandlung eingeleitet werden. Die Anwendung von Antiperistaltika ist zu vermeiden.



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

### Colchicin

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 Nierenfunktionsstörung auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Clarithromycin darf nicht zusammen mit Colchicin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten in Bezug auf die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen wie Triazolam und Midazolam (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten in Bezug auf die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Wirkstoffen, insbesondere mit Aminoglykosiden. Die regelmäßige Überwachung der vestibulären Funktion und Gehörfunktion während und nach der Behandlung wird empfohlen.

### Verlängerung des QT-Intervalls

Aufgrund des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls sollte Clarithromycin bei Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, schwerer Herzinsuffizienz, Bradykardie (< 50 spm) oder bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5) mit Vorsicht angewendet werden. Clarithromycin darf bei Patienten mit kongenitaler oder bekannter erworbener QT-Verlängerung oder mit ventrikulärer Arrhythmie in der Vorgeschichte nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Pneumonie

Aufgrund der Resistenzentwicklung von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird, wenn Clarithromycin zur Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie verschrieben wird. Bei einer nosokomialen Pneumonie sollte Clarithromycin nur in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika angewendet werden.

### Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen

Diese Infektionen werden häufig durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegenüber Makroliden sein können. Daher ist es wichtig, dass Sensitivitätstests durchgeführt werden. In Fällen, in denen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika nicht verwendet werden können (z. B. Allergien), können andere Antibiotika wie Clindamycin das Mittel der ersten Wahl sein. Derzeit sollten Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen, die z. B. durch *Corynebacterium minutissimum* verursacht werden (Erythrasma), Akne vulgaris und Erysipel sowie in Situationen, in denen eine Behandlung mit Penicillin nicht verwendet werden kann, berücksichtigt werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, DRESS, Purpura Schoenlein-Henoch, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) ist Clarithromycin sofort abzusetzen und unverzüglich eine adäquate Behandlung einzuleiten.

### Wechselwirkungen mit CYP3A4 induzierenden Arzneimitteln

Falls eine Clarithromycin-Therapie bei Patienten indiziert ist, die mit CYP3A4-Induktoren behandelt werden, hat die Behandlung mit Vorsicht zu erfolgen (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 verordnet wird. Bei Patienten, die Clarithromycin und Statine einnahmen, wurde über Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, empfiehlt es sich, die niedrigste mögliche Dosis



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines Statins, das nicht über CYP3A metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Orale Antidiabetika / Insulin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffen) und/oder Insulin kann zu einer ausgeprägten Hypoglykämie führen. Es wird eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Orale Antikoagulanzen

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Warfarin besteht ein Risiko für schwere Blutungen und eine signifikante Erhöhung der INR (International Normalized Ratio) und der Thromboplastinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, INR und Thromboplastinzeit während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und oralen Antikoagulanzen häufig zu kontrollieren.

Wenn Antibiotika wie Clarithromycin eingesetzt werden, um eine Infektion mit *H.-pylori* zu behandeln, können sich resistente Organismen gegen das Arzneimittel vermehren.

Bei Langzeitanwendung kann, wie bei anderen Antibiotika, eine verstärkte Kolonisation mit nicht-empfindlichen Bakterien und Pilzen auftreten. Wenn Superinfektionen auftreten, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Es sollte auch die Möglichkeit von Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden sowie Lincomycin und Clindamycin in Betracht gezogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

**Die Anwendung folgender Wirkstoffe ist aufgrund möglicher schwerer Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert:**

### Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Clarithromycin und Cisaprid wurde eine Erhöhung der Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung der QT-Zeit und zu kardialen Arrhythmien einschließlich ventrikulären Tachykardien, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Berichten zufolge kam es unter Makroliden zu einer Veränderung des Metabolismus von Terfenadin und in Folge davon zu erhöhten Spiegeln von Terfenadin, was gelegentlich mit QT-Verlängerung und Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade-de-pointes, in Zusammenhang gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Serumspiegels des sauren Metaboliten von Terfenadin und zur Verlängerung des QT-Intervalls, was aber keine klinisch nachweisbaren Auswirkungen hatte. Ähnliche Effekte wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

### Ergotamin, Dihydroergotamin

Postmarketingberichte zeigen, dass die Komedikation von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Ergot-Toxizität verbunden ist, die durch Vasospasmus, Ischämie der



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

Extremitäten und anderen Geweben einschließlich des zentralen Nervensystems charakterisiert ist. Die Komedikation von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden und ihre Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Behandlung mit Clarithromycin zunimmt, was das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse erhöht. Bei Patienten, die diese Statine gleichzeitig mit Clarithromycin erhielten, wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Behandlung mit Lovastatin oder Simvastatin für die Dauer der Behandlung ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin mit Statinen verordnet wird.

In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, empfiehlt es sich, die niedrigste zugelassene Dosis des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines Statins, das nicht über CYP3A metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin) kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

### **Wirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin**

Arzneimittel, die CYP3A induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Clarithromycin-Metabolismus induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Spiegeln von Clarithromycin und damit zu einer Wirkungsverminderung führen. Desweiteren kann es notwendig sein, die Plasmaspiegel der CYP3A-Induktoren, welche mittels CYP3A-Hemmung durch Clarithromycin erhöht sein könnten, zu überwachen (siehe auch die relevanten Produktinformationen der verabreichten CYP3A-Hemmer). Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin resultiert – durch den Anstieg des Rifabutins und die Senkung des Clarithromycin-Spiegels – in einem erhöhten Uveitisrisiko.

Von den folgenden Arzneimitteln ist eine Wirkung auf die zirkulierenden Clarithromycin-Konzentrationen bekannt oder wird eine entsprechende Wirkung vermutet; es kann eine Clarithromycin-Dosisanpassung oder eine Alternativbehandlung erforderlich sein.

### Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Cytochrom P450-Induktoren wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können den Clarithromycin-Metabolismus beschleunigen und dadurch den Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, während jener von 14-OH-Clarithromycin (ein mikrobiell wirksamer Metabolit) ansteigt. Da die mikrobiellen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin unterschiedlich gegenüber verschiedenen Bakterien sind, könnte der beabsichtigte therapeutische Effekt während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

### Etravirin

Die Clarithromycin-Exposition wird durch Etravirin vermindert, und die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin steigen an. Da 14-Hydroxy-Clarithromycin eine verminderte Aktivität gegen den Mycobacterium-avium-Komplex (MAC) aufweist, kann die Gesamtaktivität gegen dieses Pathogen verändert sein; deshalb sollten für die Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

### Fluconazol

Die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Fluconazol täglich und Clarithromycin 500 mg 2-mal täglich führte bei 21 gesunden Probanden zu einem Anstieg des mittleren Steady-State-Minimums der Clarithromycin-Konzentration ( $C_{min}$ ) und der AUC von 33 % bzw. 18 %. Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden durch Komedikation von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Es ist keine Clarithromycin-Dosisanpassung erforderlich.





## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

### Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Ritonavir alle 8 h und 500 mg Clarithromycin alle 12 h zu einer starken Hemmung des Clarithromycinmetabolismus führt. Die  $C_{\max}$  von Clarithromycin nahm bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir um 31 %,  $C_{\min}$  um 182 % und AUC um 77 % zu. Eine im Wesentlichen vollständige Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde beobachtet. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sind die folgenden Dosisanpassungen zu erwägen: Bei Patienten mit einer  $CL_{CR}$  von 30-60 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer  $CL_{CR}$  von < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % reduziert werden. Diese Patienten erhalten andere Clarithromycin-Formulierungen mit einem geringeren Wirkstoffgehalt. Clarithromycin-Dosen über 1 g/d sollten nicht gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion erwogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Proteasehemmern einschließlich Atazanavir und Saquinavir angewendet wird (siehe Abschnitt unten, „*Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen*“).

### **Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel**

#### CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin, einem bekannten CYP3A-Hemmer, und einem Arzneimittel, das primär durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit erhöhten Wirkstoffkonzentrationen verbunden sein, die therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen der Komedikation könnten verstärkt oder verlängert werden. Clarithromycin sollte bei Patienten, die andere CYP3A-Substrate erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, besonders wenn die CYP3A-Substrate eine enge therapeutische Breite (z. B. Carbamazepin) besitzen und/oder hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden.

Dosisanpassungen können erwogen werden, und wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen der durch CYP3A-metabolisierten Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, eng überwacht werden.

Die folgenden Arzneimittel oder Stoffklassen sind dafür bekannt oder lassen vermuten, dass sie über dasselbe CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Mutterkorn-Alkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin, siehe Abschnitt 4.4), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel, die über einen ähnlichen Mechanismus mittels anderer Isozyme innerhalb des Cytochrom P450-Systems interagieren, sind Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

#### Antiarrhythmika

Gemäß Post-Marketing Berichten kam es zu Torsade de Pointes, die bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Chinidin oder Disopyramid aufgetreten sind. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin mit diesen Wirkstoffen sollten EKGs bzgl. QTc-Verlängerung überwacht werden. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid sollten während der Behandlung mit Clarithromycin überwacht werden.

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



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

### Orale Antidiabetika / Insulin

Bei bestimmten blutzuckersenkenden Wirkstoffen wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon kann die Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin eine Rolle spielen und bei gleichzeitiger Anwendung Hypoglykämien verursachen. Es wird eine sorgfältige Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

### Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) zusammen mit Omeprazol (40 mg täglich) verabreicht. Die Steady-State-Plasmaspiegel von Omeprazol wurden durch die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin erhöht ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  und  $t_{1/2}$  um 30 %, 89 %, und 34 %). Der durchschnittliche pH-Wert im Magen über 24 Stunden lag nach alleiniger Omeprazol-Verabreichung bei 5,2 und nach kombinierter Anwendung mit Clarithromycin bei 5,7.

### Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Diese Phosphodiesterase-Hemmer werden ganz oder teilweise durch CYP3A metabolisiert, wobei CYP3A durch gleichzeitig verabreichtes Clarithromycin gehemmt werden kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil führt vermutlich zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Phosphodiesterase-Hemmern. Eine Dosisreduktion von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

### Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien weisen darauf hin, dass es nach Verabreichung jedes dieser Arzneimittel in Kombination mit Clarithromycin zu einem mäßigen, aber statistisch signifikanten ( $p \leq 0,05$ ) Anstieg der zirkulierenden Konzentrationen von Theophyllin und Carbamazepin kam. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

### Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung für Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochrom P450 (CYP2D6). In einer Populationsuntergruppe ohne CYP2D6 verläuft der bekannte Metabolisierungsweg allerdings über CYP3A. In dieser Populationsuntergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern kann eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung in Anwesenheit von CYP3A-Hemmern, wie z. B. Clarithromycin, notwendig sein.

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

Wurde Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) verabreicht, stieg die Midazolam-AUC nach intravenöser Verabreichung auf das 2,7-fache und nach Einnahme auf das 7-fache. Die gleichzeitige Anwendung von oralem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wenn Midazolam bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin intravenös verabreicht wird, muss der Patient engmaschig überwacht werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sollten auch bei anderen Benzodiazepinen angewendet werden, die über CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, deren Elimination nicht von CYP3A abhängig ist (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam über Wechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrung) berichtet. Eine Beobachtung des Patienten auf vermehrte pharmakologische ZNS-Effekte wird empfohlen.

### **Andere Wechselwirkungen**

#### Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, insbesondere mit Aminoglykosiden (siehe Abschnitt 4.4).





## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

### Colchicin

Colchicin ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Efflux-Transporter P-Glykoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen (siehe Abschnitt 4.4).

### Digoxin

Digoxin ist vermutlich ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein (Pgp). Clarithromycin ist ein bekannter Hemmer des Pgp. Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Clarithromycin kann die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer erhöhten Digoxinexposition führen. Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurden bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten, erhöhte Digoxin-Serumkonzentrationen berichtet. Bei einigen Patienten wurden klinische Symptome ähnlich einer Digoxinintoxikation festgestellt, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten, sollten die Digoxin-Serumkonzentrationen sorgfältig überwacht werden.

### Zidovudin

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin führt bei HIV- infizierten Patienten möglicherweise zu niedrigeren Zidovudin-Steady-State-Spiegeln. Clarithromycin scheint die Resorption von gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin zu beeinträchtigen. Diese Wechselwirkung kann durch eine gestaffelte Einnahme von Clarithromycin und Zidovudin im Abstand von 4 Stunden weitgehend vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, die Clarithromycin-Suspension zusammen mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnahmen, nicht aufzutreten. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

### Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen und Publikationen über Wechselwirkungen von CYP3A-Hemmern, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, welche nach derzeitigem Kenntnisstand nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (z. B. Phenytoin und Valproat). Wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht werden, empfiehlt sich die Bestimmung der Serumspiegel dieser Wirkstoffe. Erhöhte Serumkonzentrationen wurden berichtet.

### ***Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen***

#### Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind CYP3A-Substrate und -Hemmer und es liegen Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung vor. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Atazanavir (400 mg 1-mal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycin-Exposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14-OH-Clarithromycin-Exposition mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis unter Verwendung einer entsprechenden Formulierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Clarithromycin-Dosen von mehr als 1000 mg pro Tag sollten nicht zusammen mit Proteasehemmern verabreicht werden.

#### Kalziumkanalblocker

Vorsicht ist geboten in Bezug auf die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Kalziumkanalblockern, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem), da ein Risiko für Hypotonie



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

besteht. Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und den Kalziumkanalblockern können durch die Wechselwirkung zunehmen. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

### Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind CYP3A-Substrate und -Hemmer und führen zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung. Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

### Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind CYP3A-Substrate und -Hemmer und es liegen Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung vor. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapsel, 1.200 mg 3-mal täglich) an 12 gesunde Probanden resultierte in Steady-State-AUC- und  $C_{max}$ -Werten von Saquinavir, die um 177 % bzw. 187 % höher waren als unter alleiniger Gabe von Saquinavir. Die Werte für die AUC und  $C_{max}$  von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als unter alleiniger Gabe von Clarithromycin. Werden beide Arzneimittel für eine begrenzte Zeit in den untersuchten Dosierungen und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen, ist keine Dosisanpassung notwendig. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatine kapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Hartgelatine kapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die unter Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir zu beobachten sind. Wird Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Daten über mehr als 200 Schwangere, die im ersten Trimester mit Clarithromycin behandelt wurden, lassen nicht auf teratogene Wirkungen oder Nebenwirkungen auf die Gesundheit des Neugeborenen schließen. Daten über eine begrenzte Anzahl von im ersten Trimester exponierten Schwangeren lassen auf eine möglicherweise erhöhte Abortrate schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Clarithromycin sollte während der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

### Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Kindern kann es deshalb zu Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute kommen, so dass das Stillen beendet werden muss. Die Möglichkeit des Entstehens einer Allergie sollte in Betracht gezogen werden. Die Vorteile der Behandlung der Mutter sollten gegen die möglichen Risiken für das Kind abgewogen werden.

### Fertilität

Es gibt keine Daten zur Wirkung von Clarithromycin auf die Fertilität beim Menschen. Die wenigen verfügbaren Daten bei Ratten lassen nicht auf Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit schließen.

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

Es sind keine Daten verfügbar über die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Ausübung dieser Tätigkeiten sollten mögliche Nebenwirkungen wie das Auftreten von Müdigkeit, Schwindel, Verwirrung und Orientierungsstörungen in Betracht gezogen werden.



#### 4.8 Nebenwirkungen

##### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und üblichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Clarithromycin-Therapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen sind abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Dysgeusie. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und decken sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolid-Antibiotika (siehe Abschnitt b in Abschnitt 4.8).

Hinsichtlich der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen gab es in klinischen Studien keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Patientenpopulation mit und ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

##### b. Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachstehende Auflistung enthält die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und im Rahmen der Anwendung nach der Markteinführung von Clarithromycin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit veränderter Freisetzung berichtet wurden.

Die Wirkungen, für die zumindest ein möglicher Kausalzusammenhang mit Clarithromycin besteht, werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt und sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Nebenwirkungen aus der Anwendung nach Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, sofern der Schweregrad beurteilt werden konnte.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Infektionen der unteren Haut-schichten <sup>1</sup> , Candidiasis, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektionen <sup>3</sup> , Vaginalinfektionen	Pseudomembra- nöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozytämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulozytose, Thrombozyto- penie, Angioödem
Erkrankungen des Immunsystems <sup>5</sup>			Anaphylaktoide Reaktion <sup>1</sup> , Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Anorexie, verminderter Appetit	


**Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten**

Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst, Nervosität <sup>3</sup> , Kreischen <sup>3</sup>	Psychotische Störung, Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzination, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksveränderung	Bewusstlosigkeit <sup>1</sup> , Dyskinesie <sup>1</sup> , Schwindelgefühl, Somnolenz <sup>7</sup> , Zittern	Krämpfe, Geschmacksverlust, Parosmie, Anosmie, Parästhesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Hörbeeinträchtigung, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand <sup>1</sup> , Vorhofflimmern <sup>1</sup> , QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm <sup>8</sup> , Extrasystolen <sup>1</sup> , Palpitationen	Torsade de pointes <sup>7</sup> , Ventrikuläre Tachykardie <sup>7</sup>
Gefäß-erkrankungen		Vasodilatation <sup>1</sup>		Blutung <sup>8</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma <sup>1</sup> , Nasenbluten <sup>2</sup> , Lungenembolie <sup>1</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall <sup>9</sup> , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis <sup>1</sup> , gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gastritis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, aufgetriebenes Abdomen <sup>4</sup> , Verstopfung, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Blähungen	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Zahnverfärbungen <sup>12</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen		Auffällige Ergebnisse in Leberfunktions-tests	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase <sup>4</sup>	Leberversagen <sup>11</sup> , hepatozellulärer Ikterus



Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Hautausschlag <sup>3</sup>	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>5</sup> , Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne, Purpura Henoch-Schönlein
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe <sup>3</sup> , Muskuloskelettale Steifheit <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,11</sup> , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Anstieg des Kreatinins im Blut <sup>1</sup> , Anstieg des Blut-Harnstoffs <sup>1</sup>	Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle <sup>1</sup>	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Entzündung der Injektionsstelle <sup>1</sup>	Unwohlsein <sup>4</sup> , Pyrexie <sup>3</sup> , Asthenie, Schmerzen in der Brust <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Müdigkeit <sup>4</sup>	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis <sup>1</sup> , Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut <sup>4</sup> , Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut <sup>4</sup>	Anstieg der International Normalised Ratio <sup>8</sup> , verlängerte Prothrombinzeit <sup>8</sup> , abnorme Urinfärbung

<sup>1</sup> Arzneimittelnebenwirkungen nur bei Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet

<sup>2</sup> Arzneimittelnebenwirkungen nur bei Retardtabletten berichtet

<sup>3</sup> Arzneimittelnebenwirkungen nur bei Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet

<sup>4</sup> Arzneimittelnebenwirkungen nur bei sofort freisetzenen Tabletten berichtet

<sup>5, 7, 9, 10</sup> Siehe Abschnitt 4.8 a

<sup>6, 8, 11</sup> Siehe Abschnitt 4.8 c

<sup>12</sup> Zahnverfärbungen sind in der Regel durch eine professionelle Zahnreinigung reversibel.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Gefäßpunktionsstelle und Entzündungen an der Injektionsstelle bei der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin.



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

In einigen Berichten über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin zusammen mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam über Arzneimittelwechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Somnolenz und Verwirrung) berichtet. Eine Beobachtung des Patienten auf vermehrte pharmakologische ZNS-Effekte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

In seltenen Fällen wurde über Rückstände von Clarithromycin-Tabletten im Stuhl berichtet; viele dieser Fälle traten bei Patienten mit anatomisch bedingten (einschließlich Ileostomie oder Colostomie) oder funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen bei verkürzter Magen-Darm-Passagezeit auf. In verschiedenen Berichten werden Tablettenrückstände im Zusammenhang mit Diarrhö beschrieben. Es wird empfohlen, dass Patienten, bei denen Tablettenrückstände im Stuhl gefunden werden, auf eine andere Darreichungsform von Clarithromycin (z. B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden, wenn sich ihr Zustand nicht bessert.

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

### d. Kinder und Jugendliche

Klinische Studien mit pädiatrischer Clarithromycin-Suspension wurden bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Daher sollte bei Kindern unter 12 Jahren pädiatrische Clarithromycin-Suspension verwendet werden.

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

### e. Andere besondere Patientengruppen

#### *Immungeschwächte Patienten*

Bei AIDS-Kranken und anderen immunkompromittierten Patienten, die aufgrund mykobakterieller Infektionen langfristig mit höheren Dosen von Clarithromycin behandelt wurden, war es häufig schwierig, möglicherweise in Zusammenhang mit der Verabreichung von Clarithromycin stehende unerwünschte Ereignisse von den zugrundeliegenden Anzeichen der durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV) bedingten Erkrankung oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei Erwachsenen waren die von Patienten am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter einer Gesamttagesdosis von 1.000 mg und 2.000 mg Clarithromycin: Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Hautausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Anstieg der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere, mit geringer Häufigkeit vorkommende Ereignisse waren Dyspnoe, Insomnie und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei Patienten, die mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelt worden waren, vergleichbar, aber bei mit 4.000 mg Clarithromycin behandelten Patienten im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal höher.

Bei diesen immunkompromittierten Patienten wurde eine Beurteilung der Laborwerte nur für extrem hohe oder niedrige Laborwerte durchgeführt, (d. h. vom unteren bzw. oberen Grenzwert des jeweiligen Normalbereichs sehr stark abweichende Werte). Auf Basis dieser Kriterien wiesen etwa 2 % bis 3 % dieser Patienten, die 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, sehr stark erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel auf sowie abnorme Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. Ein geringerer Prozentsatz an Patienten in diesen zwei Dosisgruppen wies ebenfalls erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Spiegel auf. Die Häufigkeit abnormer Werte bei allen Parametern außer Leukozyten war bei Patienten, die täglich 4.000 mg erhielten, geringfügig höher.





### 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, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Berichten zu Folge sind nach Anwendung großer Mengen von Clarithromycin verstärkt gastrointestinale Symptome zu erwarten. Ein Patient mit einer bipolaren Störungen in der Vorgeschichte, der 8 g Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte einen veränderten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Die bei einer Überdosierung auftretenden Nebenwirkungen sollten durch umgehende Beseitigung des noch nicht resorbierten Arzneimittels und unterstützenden Maßnahmen wie Magenentleerung und Verabreichung von Aktivkohle behandelt werden.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung; Makrolide ATC-Code: J01FA09

#### Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein Antibiotikum aus der Reihe der Makrolid-Antibiotika. Seine antibakterielle Wirkung beruht auf der Hemmung der intrazellulären Proteinbiosynthese empfindlicher Bakterien. Selektiv verbindet es sich mit den 50 S-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen und verhindert so die Translokation aktivierter Aminosäuren.

Clarithromycin besitzt eine relevante bakterielle Wirkung gegen verschiedene Bakterienstämme.

Diese Erreger umfassen *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. pylori*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. avium* und *M. intracellulare*.

Der 14(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Muttersubstanz, besitzt ebenfalls eine antimikrobielle Aktivität. Der Metabolit ist für die meisten Erreger einschließlich *Mycobacterium spp.* weniger wirksam als die Ausgangssubstanz. Eine Ausnahme ist *Haemophilus influenzae*, wogegen der Metabolit 1-2-mal aktiver als die Ausgangsverbindung ist. Je nach Art des untersuchten Teststamms zeigen Clarithromycin und der Metabolit *in vitro* und *in vivo* eine additive oder synergistische Wirkung.

#### PK/PD-Verhältnis

Clarithromycin verteilt sich hauptsächlich in Körpergeweben und -flüssigkeiten. Aufgrund der hohen Gewebepenetration sind die intrazellulären Konzentrationen höher als die Serum-Konzentrationen.

Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter für die Vorhersage der Makrolid-Aktivität sind nicht komplett geklärt. Die Zeit über MHK (T/MHK) korreliert möglicherweise am besten mit der Wirksamkeit von Clarithromycin, da jedoch die Clarithromycin-Konzentrationen in Geweben des Atmungsapparates und den Epithelflüssigkeiten höher als im Plasma sind, können Parameter, die auf Plasmakonzentrationen basieren, möglicherweise das Ansprechen bei Atemwegsinfektionen nicht genau vorhersagen.



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

Die Clarithromycin-Konzentrationen sind im Tonsillen- und Lungengewebe um das 2- bis 6-fache höher als die Serumkonzentrationen. Die Gewebe und Serumkonzentrationen, die mit der Tablette mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung in Abbott-Studien erzielt wurden, sind in der Tabelle angeführt.

Mittlere Clarithromycin Konzentration [250mg 2 x täglich]		
Gewebeart	Gewebe	Serum
Tonsillen	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lunge	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Die Pharmakokinetik der oral verabreichten Clarithromycin-Tablette mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung wurde an Erwachsenen untersucht (siehe Abschnitt 5.2) und mit Clarithromycin 250 mg und 500 mg Tabletten mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung verglichen. Das Ausmaß der Resorption – area under curve (AUC) – war bei gleicher Tagesdosis äquivalent. Durch die äquivalenten AUCs werden gleiche Gewebespiegel wie für die Tabletten mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung erwartet.

In einer Studie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Clarithromycin-Konzentrationen in der Epithelialflüssigkeit der Lunge (ELF) nach der Verabreichung der Tablette mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung 24 Stunden lang über 1 µg/ml und bis zu 18 Stunden lang über 10 µg/ml blieb. Bei den meisten Probanden blieben die Clarithromycin-Konzentrationen in der ELF etwa das 30-fache höher als im Plasma und dieses Verhältnis zeigte sich unabhängig von der Formulierung und dem Messzeitpunkt. Eine Peak-Konzentration über 40 µg/ml wurde bei der Formulierung mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung beobachtet, die eine extensive Aufnahme von Clarithromycin in das Lungengewebe widerspiegelt. Dieser Wert liegt weit über der minimalen Hemmkonzentration (MIC) aller gängigen, zu einer ambulant erworbenen respiratorischen Erkrankung führenden Pathogene.

Clarithromycin reichert sich stark in den Alveolarmakrophagen (AM) an, mit AM-Werten für die meisten Probanden, die etwa um das 100- bis 600-fache über den Plasmawerten und um das 4- bis 18-fache über den ELF-Werten liegen. Die Konzentrationen des 14(R)-Hydroxy-Clarithromycins in den AM war bei manchen Probanden nicht quantitativ bestimmbar und ziemlich variabel, die AM-Werte sind aber für die Tabletten mit veränderter und sofortiger Wirkstoff-Freisetzung gleich. Die Konzentrationen in den AM waren größer als die im Plasma, aber die Akkumulierung war für den Metaboliten geringer als für die Ausgangssubstanz.

### Resistenzmechanismen

Erworbene Makrolid-Resistenz in *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* und *S. aureus* wird durch einen von zwei Mechanismen (*d.h. erm* und *mef* oder *msr*) hervorgerufen.

Durch Methylierung des Ribosoms durch ein Enzym (*erm*) wird die ribosomale Bindung des Antibiotikums verhindert. Alternativ kann ein Efflux-Mechanismus (*mef* oder *msr*) durch das Herauspumpen des Antibiotikums aus der Zelle verhindern, dass das Antibiotikum sein ribosomales Ziel erreicht. In *Moraxella* oder *Haemophilus spp.* wurden keine erworbenen Resistenzmechanismen identifiziert. Makrolid-Resistenzmechanismen sind gleichermaßen effektiv gegen 14- und 15-gliedrige Makrolide, einschließlich Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin. Die Mechanismen der Penicillin-Resistenz und der Makrolid-Resistenz sind verschieden.

Auf eine mögliche *erm*-vermittelte Kreuzresistenz zwischen Makroliden, wie z .B. Clarithromycin, und Lincosamiden, wie z. B. Lincomycin und Clindamycin, ist zu achten.

Clarithromycin antagonisiert die bakteriellen Effekte von Betalaktam-Antibiotika. Auch die Effekte von Lincomycin und Clindamycin werden zumindest *in vitro* antagonisiert.



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

### Breakpoints (Grenzwerte)

Für Clarithromycin wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2012 V2.0) folgende Grenzwerte festgelegt, um empfindliche von resistenten Keimen zu unterscheiden<sup>1</sup>

Pathogene	MHK Breakpoints S≤/R> (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-/-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-/-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-/-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1/2
<i>Enterococcus</i> spp.	-/-
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	0,25/0,5
<i>S.pneumoniae</i>	0,25/0,5
Viridans-Streptokokken	IE
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>	1,0/32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25/0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-/-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-/-
Gram-positive Anaerobier	-/-
Gram-negative Anaerobier	-/-
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>3</sup>	0,25/0,5
Nicht-Spezies-bezogene Breakpoints	IE

IE = Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass die fragliche Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Arzneimittel ist.

<sup>1</sup> Erythromycin kann verwendet werden, um die Sensibilität der aufgeführten Bakterien gegenüber anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin) zu bestimmen.

<sup>2</sup> Die Korrelation zwischen *H. influenzae* Makrolid-MHK und den klinischen Ergebnissen ist schwach. Daher wurden die Breakpoints für Makrolide und verwandte Antibiotika so festgelegt, dass der *H. influenzae*-Wildtyp als intermediär eingestuft wird.

<sup>3</sup> Die Breakpoints basieren auf den epidemiologischen Cut-off-Werten (ECOFF), mit denen Wildtypen von denen mit verminderter Empfindlichkeit unterschieden werden.

Die Aktivität des 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin ist größer als die von Clarithromycin gegenüber *Haemophilus influenzae*. *In vitro*-Studien weisen auf eine additive Aktivität von 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin und der Muttersubstanz gegen *H. influenzae* hin.

### Empfindlichkeit

Die Prävalenz erworbener Resistenzraten kann bei ausgewählten Arten geografisch und zeitlich variieren und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, besonders bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz derart ist, dass die Nützlichkeit eines Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich ist.

Häufig empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:
<i>Streptococcus</i> Gruppe F



<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:</u> <i>Legionalla pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Legionalla spp.</i>
<u>Anaerobier:</u> <i>Clostridium perfringens</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia pneumonia (TWAR)</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b><u>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können<sup>#</sup></u></b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:</u> <i>Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent oder Methicillin-empfindlich*)<sup>+</sup></i> <i>Staphylococcus epidermidis<sup>+</sup></i> <i>Streptococcus Gruppe B, C, G</i> <i>Streptococcus pneumoniae<sup>*+</sup></i> <i>Staphylococcus pyogenes<sup>*</sup></i> <i>Staphylococcus spp.</i>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:</u> <i>Haemophilus influenzae<sup>§</sup></i>
<b><u>Von Natur aus resistente Organismen</u></b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen:</u> <i>Enterococcus spp.</i>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen:</u> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\* Spezies gegen die Wirksamkeit in klinischen Untersuchungen (falls sensibel) nachgewiesen wurde

+ Spezies, für die eine hohe Resistenzrate (d. h. > 50 %) in einer oder mehreren Regionen oder Ländern der EU beobachtet wurde

§ Spezies mit intermediärer natürlicher Empfindlichkeit.

# ≥ 10 % Resistenzen in mindestens einem Land der Europäischen Union

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Kinetik der oral verabreichten Clarithromycin-Formulierung mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung ist bei Erwachsenen im Vergleich zu der Formulierung mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung zu 250 mg und 500 mg untersucht worden. Bei Verabreichung gleicher Tagesdosen war das Ausmaß der Resorption äquivalent. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250-mg Clarithromycin-Tablette beträgt ca. 50 %. Es kam lediglich zu geringer bis gar keiner unvorhersehbaren Kumulation, auch hat sich die metabolische Verteilung nach mehrfachen Dosen bei keiner Spezies verändert. Basierend auf den Ergebnissen der äquivalenten Resorption kommen folgende *in vitro*- und *in vivo*-Daten für die Formulierung mit der veränderten Wirkstoff-Freisetzung zur Anwendung.



## Clarithromycin HEC Pharm 500 mg Retardtabletten

### Verteilung

*In vitro*: Ergebnisse von *in vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Proteinbindung von Clarithromycin bei Serumkonzentrationen von 0,45 - 4,5 µg/ml bei zirka 70 % liegt. Ab Serumkonzentrationen von 45,0 µg/ml kam es zu einer Reduktion auf 41 %, wahrscheinlich aufgrund einer Sättigung von Bindungsstellen. Diese Beobachtung wurde aber nur bei Serumkonzentrationen, die weit über den therapeutischen Spiegeln liegen, gemacht.

*In vivo*: Gewebekonzentrationen von Clarithromycin sind, außer im Zentralnervensystem, ein Mehrfaches der Plasmaspiegel. Die höchsten Konzentrationen wurden im Leber- und Lungengewebe gefunden, wo das Verhältnis Gewebe/Plasma zwischen 10 und 20 liegt.

### Linearität/Nicht-Linearität

Das pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin ist nicht linear. Bei Patienten, die 500 mg täglich Clarithromycin mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung erhielten, lagen die Plasmaspitzenpiegel des Steady-State von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten, dem 14-Hydroxy-Clarithromycin, bei 1,3 µg/ml bzw. 0,48 µg/ml. Bei Erhöhung der Tagesdosis auf 1000 mg lagen die Steady-State-Werte bei 2,4 µg/ml bzw. 0,67 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeiten der Ausgangsverbindung und der Metaboliten sind zirka 5,3 bzw. 7,7 Stunden. Die Halbwertszeiten von Clarithromycin und seinem hydroxylierten Metaboliten scheinen sich bei höheren Dosen zu verlängern.

### Biotransformation

Die Metabolisierung läuft über das Cytochrom P 450 System der Leber. Drei Metaboliten wurden beschrieben: N-Desmethyl-Clarithromycin, Descladinosyl-Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeiten der Ausgangsverbindung und der Metaboliten sind zirka 5,3 bzw. 7,7 Stunden. Die Halbwertszeiten von Clarithromycin und seinem hydroxylierten Metaboliten scheinen sich bei höheren Dosen zu verlängern.

### Ausscheidung

Ungefähr 40 % der verabreichten Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden, 30 % mit den Faeces.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Studien zur akuten oralen Toxizität an Mäusen und Ratten war die mediane letale Dosis größer, als die höchstmögliche Dosis (5 g/kg).

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurde gezeigt, dass die Toxizität von Clarithromycin mit der Dosis und Behandlungsdauer korreliert. Bei allen Tierarten betrafen die Schädigungen zuerst die Leber. Leberschädigungen traten bei Hunden und Affen nach 14 Tagen auf. Blutspiegelwerte bezüglich Lebertoxizität sind nicht bekannt, diese toxischen Dosen (mg/kg) lagen jedoch deutlich über den therapeutischen Dosen.

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

Fertilitäts- und Reproduktionsstudien haben keinen nachteiligen Effekt von Clarithromycin gezeigt. Teratogenitätsstudien mit Ratten (Wistar (p.o.) and Sprague-Dawley (p.o. und i.v.)), Kaninchen (Weiße Neuseeländer) und Cynomolgus-Affen konnten die Teratogenität von Clarithromycin nicht bestätigen. In einer weiteren tierexperimentellen Studie mit Sprague-Dawley Ratten traten mit einer geringen Häufigkeit (6 %) kardiovaskuläre Schädigungen auf, die sich spontan als Ausdruck einer genetischen Veränderung herausstellten. In zwei Studien mit Mäusen traten mit wechselnder Häufigkeit (3-30 %) Gaumenspalten auf, bei Affen wurde über Abortus berichtet, der jedoch nur in Dosen auftrat, die für die Muttertiere deutlich toxisch waren.



Es wurden keine weiteren toxikologischen Ergebnisse berichtet, die für Patienten in den empfohlenen Dosen relevant sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose  
Glyceroldibehentat (Ph.Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

*Tablettenüberzug:*

Lactose-Monohydrat  
Macrogol 6000  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/ALU) in Packungen mit 10, 14 oder 20 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

HEC Pharm GmbH  
Gabriele-Tergit-Promenade 17  
10963 Berlin  
Deutschland





**8. ZULASSUNGSNUMMER**

90873.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.01.2015

**10. STAND DER INFORMATION**

12/2015