



# Clarithromycin HEXAL®

## Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Clarithromycin HEXAL® 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Clarithromycin HEXAL® 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Clarithromycin HEXAL 125 mg/5 ml*

Nach Zubereitung enthält 1 ml der Suspension zum Einnehmen 25 mg Clarithromycin. 5 ml der Suspension zum Einnehmen enthalten 125 mg Clarithromycin.

*Clarithromycin HEXAL 250 mg/5 ml*

Nach Zubereitung enthält 1 ml der Suspension zum Einnehmen 50 mg Clarithromycin. 5 ml der Suspension zum Einnehmen enthalten 250 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis beigefarbenes Granulat

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin HEXAL ist angezeigt zur Behandlung der folgenden, durch Clarithromycin-empfindliche Bakterien verursachten, Infektionen bei Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit bzw. wenn Penicillin aus anderen Gründen nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):

- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre
- leichte bis mittelschwere ambulant erworbene bakterielle Pneumonie, einschließlich der durch die atypischen Keime Chlamydia, Mycoplasma oder Legionella verursachten Pneumonie
- Pharyngitis
- Tonsillitis
- akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre
- akute Otitis media bei Kindern
- leichte bis mäßig schwere Infektionen der Haut und Weichteile, wie Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose, Wundinfektionen

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

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Clarithromycin HEXAL zu berücksichtigen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Clarithromycin HEXAL 125 mg/5 ml bzw. Clarithromycin HEXAL 250 mg/5 ml hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

##### Dosierung

##### Erwachsene und Jugendliche

##### Standarddosierung:

Die übliche Dosis beträgt 2-mal täglich 250 mg.

##### Behandlung mit hohen Dosen (schwere Infektionen):

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

##### Elimination von *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen

Bei Patienten mit Gastroduodenalulzera, die durch Infektion mit *H. pylori* verursacht wurden, wird Clarithromycin als Teil der First-Line-Triple-Therapie in einer Dosierung von 2-mal täglich 500 mg angewendet.

Die nationalen Empfehlungen zur Eradikation von *Helicobacter pylori* müssen berücksichtigt werden.

##### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die empfohlenen maximalen Dosen sollten proportional zum Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung reduziert werden. Bei einer Kreatinin-Clearance-Rate unter 30 ml/min sollte die Dosis auf 250 mg täglich oder bei Schwerstinfektionen auf 250 mg 2-mal täglich halbiert werden. Die Behandlungsdauer sollte bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

##### Kinder bis zu 12 Jahren

Die empfohlene Dosierung beträgt 7,5 mg/kg Körpergewicht (KG) 2-mal täglich.

##### *Clarithromycin HEXAL 125 mg/5 ml*

Gewicht	Alter	Dosierung
8–11 kg	1–2 Jahre	2 x täglich 2,5 ml
12–19 kg	2–4 Jahre	2 x täglich 5,0 ml
20–29 kg	4–8 Jahre	2 x täglich 7,5 ml
30–40 kg	8–12 Jahre	2 x täglich 10,0 ml

##### *Clarithromycin HEXAL 250 mg/5 ml*

Gewicht	Alter	Dosierung
12–19 kg	2–4 Jahre	2 x täglich 2,5 ml
20–29 kg	4–8 Jahre	2 x täglich 3,75 ml
30–40 kg	8–12 Jahre	2 x täglich 5,0 ml

Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 8 kg sollten entsprechend ihrem Körpergewicht behandelt werden. Für Clarithromycin, orale Suspension für die Anwendung bei Kindern, wurden klinische Studien für Kinder ab 6 Monate bis zu 12 Jahren durchgeführt. Daher sollte bei Kindern unter 12 Jahren die orale Suspension für die Anwendung bei Kindern (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) angewendet werden.

Für die Behandlung von Kindern unter 6 Monaten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Für die Indikation der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern unter 3 Jahren ist die Wirksamkeit nicht belegt.

Bei Niereninsuffizienz, insbesondere bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, muss die Dosis halbiert werden, d. h. 7,5 mg/kg KG 1-mal täglich, und die Behandlungsdauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

##### Dauer der Therapie

Die Dauer der Therapie mit Clarithromycin HEXAL hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab. Die Dauer der Therapie ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt bei Kindern bis zu 12 Jahren 5 bis 10 Tage.
- Die übliche Behandlungsdauer bei Erwachsenen und Jugendlichen beträgt 6 bis 14 Tage.
- Die Therapie sollte nach Abklingen der Symptome mindestens noch 2 Tage fortgesetzt werden.
- Bei Infektionen durch *Streptococcus pyogenes* (beta-hämolyisierende Streptokokken) sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen.
- Die Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori*, z. B. mit 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin zusammen mit 2-mal täglich 1000 mg Amoxicillin und 2-mal täglich 20 mg Omeprazol, sollte 7 Tage lang durchgeführt werden.

##### Art der Anwendung

Vor der Anwendung muss das Granulat mit Wasser zubereitet werden, siehe Abschnitt 6.6. Die Anwendung nach der Zubereitung erfolgt mit einer PP/LDPE-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (bzw. einem PP-Messlöffel).



## Clarithromycin HEXAL®

### Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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

Clarithromycin kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden. Die Nahrung hat keinen Einfluss auf das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Clarithromycin leicht verzögert.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Clarithromycin HEXAL darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) ausgelöst werden können.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin mit oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin eingenommen werden, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener erworbener QT-Intervallverlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie, einschließlich Torsade de pointes, in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Aufgrund des Risikos einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse darf Clarithromycin nicht gleichzeitig mit den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) Lovastatin oder Simvastatin eingenommen werden, da diese im Wesentlichen durch CYP3A4 metabolisiert werden. (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf bei hypokaliämischen Patienten nicht angewendet werden (Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls, siehe Abschnitt 4.4).
- Clarithromycin darf bei Patienten, die an schwerem Leberversagen in Verbindung mit einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden, nicht angewendet werden.
- Wie bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren darf Clarithromycin nicht zusammen mit Colchicin angewendet werden.

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

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Deshalb ist bei der Anwendung des Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. 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, die in der Regel mit schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder anderen hepatotoxischen Medikationen in Zusammenhang stand. Die Patienten sollten informiert werden, die Behandlung abzubrechen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn sich Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung wie z. B. Appetitlosigkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder ein empfindliches Abdomen entwickeln.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte eine geeignete Reduktion der Dosis von Clarithromycin in Abhängigkeit vom Schweregrad der Einschränkung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten sollte die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion stets in Betracht gezogen werden.

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. CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten. Deshalb ist eine sorgfältige Anamnese nötig. Eine Unterbrechung der Clarithromycin-Therapie sollte ungeachtet der Indikation in Betracht gezogen

werden. Es sollten mikrobiologische Tests durchgeführt und mit einer geeigneten Behandlung begonnen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

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

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

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, einschließlich Clarithromycin, wurde eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet, welche die kardiale Repolarisation widerspiegelt. Dies ist mit einem Risiko zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und „Torsade de pointes“ verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund des erhöhten Risikos von QT-Zeit-Verlängerungen und ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich „Torsade de pointes“) ist die Einnahme von Clarithromycin kontraindiziert bei Patienten die Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin einnehmen, bei Patienten mit Hypokaliämie und bei Patienten mit einer anamnetisch bekannten QT-Zeit-Verlängerung oder ventrikulären Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.3).

Darüber hinaus sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten mit Hypomagnesiämie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel die die QT-Zeit verlängern einnehmen als solche die kontraindiziert sind.

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 Zu-



# Clarithromycin HEXAL®

## Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

sammenhänge 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 Medikamente 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 Acne vulgaris und Erysipel und in Fällen, in denen kein Penicillin angewendet werden kann.

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

Clarithromycin sollte mit Vorsicht angewendet werden, wann immer eine Anwendung bei Patienten indiziert ist, die mit einem Induktor von CYP3A4 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin inhibiert CYP3A4. Eine gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die zu einem großen Teil durch dieses Enzym metabolisiert werden, sollte auf Situationen beschränkt werden, in denen diese Anwendung unbedingt erforderlich ist.

### HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Verordnung von Clari-

thromycin mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, welche gleichzeitig Clarithromycin und Statine einnahmen, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sind bezüglich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie zu beobachten. In Situationen, in denen eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung der Statine zu verschreiben. Die Verwendung eines anderen Statins, das CYP3A-unabhängig metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

### Orale Antidiabetika/Insulin

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

### Orale Antikoagulantien

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

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

Langzeitanwendung oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann wie bei anderen Antibiotika zur Kolonisierung mit einer größeren Zahl unempfindlicher Bakterien und Pilzen führen. Tritt eine Superinfektion auf, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

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.

Clarithromycin sollte in der Schwangerschaft, insbesondere in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft, nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vom Arzt verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.6).

5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 2,4 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,2 BE. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten Clarithromycin HEXAL nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu QT-Zeit-Verlängerungen und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Rhythmusstörungen, Kammerflimmern und „Torsade de pointes“ führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

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

### Ergotamin/Dihydroergotamin

Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin 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 einem dieser Wirkstoffe 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 im Wesentlichen durch CYP3A4 metabolisiert werden und





# Clarithromycin HEXAL®

## Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin deren Plasmakonzentration erhöht, was zu einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse führt. Bei Patienten, welche Clarithromycin gemeinsam mit diesen beiden Statinen einnahmen, wurden Fälle von Rhabdomyolyse gemeldet. Falls die Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während des Behandlungsverlaufes unterbrochen werden.

Bei der Verschreibung von Clarithromycin mit Statinen ist Vorsicht angezeigt. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung der Statine zu verschreiben. Die Verwendung eines anderen Statins, das CYP3A-unabhängig metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten hinsichtlich der Zeichen und Symptome einer Myopathie sorgfältig überwacht werden.

### Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen. Es wurde über Todesfälle bei einigen Patienten berichtet, die gleichzeitig Colchicin und Clarithromycin einnahmen. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

### Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können die Metabolisierung von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die entsprechende 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.

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

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

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

### Etravirin

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

### Fluconazol

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

### Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Ritonavir (alle acht Stunden) und 500 mg Clarithromycin (alle 12 Stunden) zu einer ausgeprägten Hemmung der Clarithromycin-Verstoffwechslung führte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir nahm die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) von Clarithromycin um 31 %, die minimale Konzentration ( $C_{min}$ ) von Clarithromycin um 182 % und die AUC um 77 % zu. Es wurde eine im Wesentlichen komplette Hemmung der Bildung von 14-OH-Clari-

thromycin festgestellt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduzierung erforderlich sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten jedoch die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CLCR) von 30 bis 60 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit CLCR < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % verringert werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir sollte eine Clarithromycin-Dosis von 1 g/Tag nicht überschritten werden.

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

### Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

#### CYP3A-basierte Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, von dem bekannt ist, dass es CYP3A hemmt, und einem Wirkstoff, der hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration einhergehen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen des Begleitmedikaments erhöhen oder verstärken kann.

Die Anwendung von Clarithromycin ist aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsade de pointes bei Patienten, die die CYP3A-Substrate Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin erhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Anwendung von Clarithromycin ist auch kontraindiziert mit Ergotaminalkaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin und Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor und Ranolazin (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die als CYP3A-Enzymsubstrate bekannt sind, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite aufweist (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat durch dieses Enzym weitgehend metabolisiert wird. Dosisanpassungen können in Betracht gezogen werden und wenn möglich sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die



# Clarithromycin HEXAL® Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

im Wesentlichen durch CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten die gleichzeitig Clarithromycin einnehmen, eng überwacht werden.

Arzneimittel oder Arzneimittelklassen, von denen man weiß oder von denen vermutet wird durch dasselbe CYP3A-Isozym metabolisiert zu werden umfasst (jedoch ist diese Liste nicht umfassend) Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Ciclosporin, Disopyramid, Ibrutinib, Methylprednisolon, Midazolam (intravenös), Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin.

Arzneimittel, die durch ähnliche Mechanismen durch andere Isozyme innerhalb des Cytochrom P450-Systems interagieren, umfassen Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

#### Antiarrhythmika

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

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

#### Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und oralen Antidiabetika und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Bei gleichzeitiger Einnahme tritt bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid ggf. eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auf, was zu Hypoglykämie führen kann. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

#### Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde alle 8 Stunden 500 mg Clarithromycin in Kombination mit 40 mg Omeprazol pro Tag verabreicht. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin erhöht ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  und  $t_{1/2}$  erhöhten sich jeweils um 30 %, 89 % bzw. 34 %). Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert betrug bei alleiniger Gabe von Omeprazol 5,2 und bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin 5,7.

#### Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

#### Theophyllin, Carbamazepin

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

#### Tolterodin

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg 2-mal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Gabe und um das 7-Fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung von intravenösem Midazolam und Clarithromycin muss 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 verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt 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 Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten bezüglich verstärkter pharmakologischer Effekte auf das ZNS zu überwachen.

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Clarithromycin und Ciclosporin oder Tacrolimus führt zu einem mehr als zweifachen Anstieg der Cmin-Spiegel sowohl von Ciclosporin als auch von Tacrolimus. Vergleichbare Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Zu Beginn einer Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits eines dieser Immunsuppressiva einnehmen, müssen die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus engmaschig überwacht werden und deren Dosis, falls erforderlich, reduziert werden. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin bei diesen Patienten unterbrochen wird, ist wiederum eine engmaschige Überwachung der Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erforderlich, um die Dosis anzupassen.

#### Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Clarithromycin und Ciclosporin oder Tacrolimus führt zu einem mehr als zweifachen Anstieg der Cmin-Spiegel sowohl von Ciclosporin als auch von Tacrolimus. Vergleichbare Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Zu Beginn einer Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits eines dieser Immunsuppressiva einnehmen, müssen die Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus engmaschig überwacht werden und deren Dosis, falls erforderlich, reduziert werden. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin bei diesen Patienten unterbrochen wird, ist wiederum eine engmaschige Überwachung der Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erforderlich, um die Dosis anzupassen.

#### Andere Arzneimittelwechselwirkungen

##### Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxin-Serumspiegel. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

##### Zidovudin

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



# Clarithromycin HEXAL®

## Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

### Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte zu Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, 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.

### Arzneimittel, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Zusammenhang stehen

Aufgrund des Risikos einer Verlängerung des QT-Intervalls sollte Clarithromycin bei gleichzeitiger Gabe von anderen Arzneimitteln, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

#### 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 Clarithromycinexposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14-OH-Clarithromycin-Exposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50 % reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min soll die Clarithromycindosis um 75 % reduziert werden unter Verabreichung geeigneter Darreichungsformen.

Es soll die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für Indikationen, die nicht auf Infektionen durch den *M.-avium*-Komplex beruhen, sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die gleichzeitig Atazanavir und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

### Calcium-Kanal-Blocker

Wegen der Gefahr einer Hypotonie ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Calciumantagonisten, welche über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin,

Diltiazem). Die Plasma-Konzentrationen von Clarithromycin sowie die des Calcium-Kanal-Blockers können aufgrund der Wechselwirkung erhöht sein. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

### Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten eng bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet 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 täglich) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapsel, 1200 mg 3-mal täglich) 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 Saquinavir allein 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.

### 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. Ergeb-

nisse 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.

### Fertilität

Fertilitätsstudien mit Ratten zeigten keine Hinweise auf schädliche Wirkungen.

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

Es liegen keine Daten über Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Das Risiko von Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung, die im Zusammenhang mit der Einnahme dieses Arzneimittels 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 pädiatrischen Populationen, die Clarithromycin eingenommen haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und 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 Mykobakterien beobachtet.

#### b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der **Tabelle auf Seite 7** wurden Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen berücksichtigt.



# Clarithromycin HEXAL®

## Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidosen, Infektion, vaginale Infektion	pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Thrombozythämie	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, verringerter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angstzustände, Nervosität	psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Albträume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie, Kopfschmerzen	Benommenheit, Somnolenz <sup>2</sup> , Tremor	Krampfanfälle, Geschmacksverlust, Parosmie, Anosmie, Parästhesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel, Hörbeeinträchtigung, Tinnitus	Hörverlust (nach Absetzen des Arzneimittels meist reversibel)
Herzerkrankungen		Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen	Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen			Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall <sup>1</sup> , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Gastritis, Stomatitis, Glossitis, Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen	abnormer Leberfunktionstest	erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Leberfunktionsstörungen, hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Hyperhidrose	Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematische Pustulose [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom [siehe Abschnitt 4.4], toxische epidermale Nekrolyse [siehe Abschnitt 4.4], Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [Hypersensitivitätssyndrom DRESS]), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen	Rhabdomyolyse <sup>2</sup> , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Asthenie	
Untersuchungen			erhöhtes INR (International Normalized Ratio), verlängerte Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4), abnorme Urinfarbe

<sup>1</sup> siehe Absatz a)

<sup>2</sup> siehe Absatz c)





# Clarithromycin HEXAL®

## Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In einigen der Berichte über eine Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol angewendet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS, z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Triazolam vor. Es wird empfohlen, den Patienten bezüglich verstärkter pharmakologischer Wirkungen auf das ZNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Population: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Absatz e).

### d. Pädiatrische Populationen

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

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

### e. Andere spezielle Populationen

#### Immungeschwächte Patienten

Bei AIDS-Patienten und Patienten mit anderweitig geschwächtem Immunsys-

tem, die über längere Zeiträume wegen mykobakterieller Infektionen mit Clarithromycin in höheren Dosierungen behandelt wurden, war es oft schwierig, Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Clarithromycin-Therapie zusammenhängen, von zugrunde liegenden Anzeichen der HIV-Erkrankung (HIV: Humanes Immundefizienz-Virus) oder einer interkurrenten Krankheit zu unterscheiden.

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

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome einer Intoxikation

Aus Berichten geht hervor, dass bei Einnahme großer Mengen von Clarithromycin mit dem Auftreten gastrointestinaler Symptome gerechnet werden muss. Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Anamnese nahm 8 Gramm Clarithromycin ein und zeigte danach einen verwirrten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

#### Therapie einer Intoxikation

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Überdosierung auftreten, sollten durch umgehende Beseitigung des noch nicht resorbierten Arzneimittels und unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Wie andere Makrolide ist Clarithromycin nicht ausreichend hämo- oder peritonealdialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Clarithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktonring.

ATC-Code: J01FA09

#### Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

#### 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 (sog. 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





# Clarithromycin HEXAL® Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

(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.

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

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 9.0)

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

<sup>1)</sup> Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin verwendet werden.

<sup>2)</sup> 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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin infrage 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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2019):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intracellulare</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) +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Helicobacter pylori</i> <sup>1)</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<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.

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

<sup>1)</sup> Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.

° Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Clarithromycin wird nach oraler Anwendung schnell und nahezu vollständig im Gastrointestinaltrakt – primär im Jejunum – resorbiert, unterliegt aber einem ausgeprägten First-pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Tablette zu 250 mg Clarithromycin beträgt ungefähr 50 %. Die Bioverfügbarkeit der Suspension ist vergleichbar oder geringfügig höher als die der Tabletten. Das pharmakokinetische Profil der Suspension bei Kindern entspricht dem der Suspension bei Erwachsenen. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme leicht verzögert, beeinflusst je-

doch nicht das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Deshalb kann Clarithromycin unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Durch seine chemische Struktur (6-O-Methylethyromycin) ist Clarithromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Spitzenplasmakonzentrationen von 1–2 µg/ml Clarithromycin wurden bei Erwachsenen nach Einnahme von 250 mg zweimal täglich beobachtet. Nach der Gabe von 500 mg Clarithromycin zweimal täglich lag die Spitzenplasmakonzentration bei 2,8 Mikrogramm/ml. Bei Kindern wurden nach Gabe der neunten Dosis bei einer Dosierung von 7,5 mg/kg KG zweimal täglich folgende mittleren Steady-State-Parameter für Clarithromycin bestimmt:

C<sub>max</sub> 4,60 µg/ml, AUC 15,7 µg x h x ml<sup>-1</sup> und T<sub>max</sub> 2,8 h.

Die entsprechenden Mittelwerte für den 14-Hydroxy-Metaboliten waren:

C<sub>max</sub> 1,64 µg/ml, AUC 6,69 µg x h x ml<sup>-1</sup> und T<sub>max</sub> 2,7 h.

Nach der Anwendung von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich erreicht der mikrobiologisch aktive 14-Hydroxy-Metabolit Spitzenplasmakonzentrationen von 0,6 Mikrogramm/ml. Der Steady State wird innerhalb von 2 Behandlungstagen erreicht.

#### Verteilung

Clarithromycin penetriert gut in die verschiedenen Gewebe mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200–400 l. Clarithromycin erreicht in einigen Geweben Konzentrationen, die um ein Mehrfaches gegenüber dem Wirkstoffspiegel im Blutkreislauf erhöht sind. Erhöhte Spiegel wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin penetriert auch in den Magenschleim.

Die Plasmaproteinbindung von Clarithromycin beträgt bei therapeutischen Konzentrationen ungefähr 80 %.

#### Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird schnell und umfassend in der Leber metabolisiert. Der Stoffwechsel erfolgt hauptsächlich über N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifische Hydroxylierung in Position C14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin ist nicht-linear aufgrund der Sättigung des Lebermetabolismus bei hohen Dosen. Die Eliminationshalbwertszeit erhöht sich von 2–4 Stunden nach Gabe von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich auf 5 Stunden nach Gabe von 500 mg Clarithromycin zweimal täglich. Bei Gabe von 250 mg alle 12 Stunden liegt die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten zwischen 5 und 6 Stunden.



# Clarithromycin HEXAL®

## Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Nach oraler Gabe von radioaktivem Clarithromycin wurden 70–80 % der Radioaktivität in den Faeces wiedergefunden. Circa 20–30 % des Clarithromycins werden als unveränderter Wirkstoff im Urin nachgewiesen. Dieser Anteil ist erhöht, wenn die Dosis gesteigert wird. Niereninsuffizienz erhöht die Clarithromycinspiegel im Plasma, wenn die Dosis nicht reduziert wird.

Die totale Plasma-Clearance wurde auf ungefähr 700 ml/min geschätzt, bei einer renalen Clearance von ungefähr 170 ml/min.

### Ältere Patienten

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

### Frühgeborene

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10,2 bis 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 bis 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 anhängig 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 Potenzial 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

- Poloxamer 188
- Povidon K 30
- Hypromellose
- Macrogol 6000
- Titandioxid (E 171)
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
- Triethylcitrat
- Glycerolmonostearat
- Polysorbat 80
- Sucrose
- Maltodextrin
- Kaliumsorbat (Ph.Eur.)
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Xanthangummi
- Fruchtpunsch-Trockenaroma, 204264, Haarmann & Reimer

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung 14 Tage.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Zubereitung nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

HDPE-Flaschen mit kindersicherem PP-Schraubverschluss

Packungsgrößen:

*Clarithromycin HEXAL 125 mg/5 ml*

1 Packung enthält eine Flasche mit

- 41,0 g Granulat zur Herstellung von 60 ml Suspension zum Einnehmen oder
- 68,3 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Suspension zum Einnehmen.

*Clarithromycin HEXAL 250 mg/5 ml*

1 Packung enthält eine Flasche mit

- 41,0 g Granulat zur Herstellung von 60 ml Suspension zum Einnehmen oder
- 68,3 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Suspension zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Dosierspritze) aus PP/LDPE und einen Adapter.

### 6.6 Sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Zubereitung der gebrauchsfertigen Suspension

Vor dem Öffnen der Flasche Granulat aufschütteln.

Die Flasche sollte mit kaltem Trinkwasser bis zur 2/3-Markierung (untere Pfeilmarkierung) auf dem Etikett gefüllt werden, kräftig geschüttelt und nach Absetzen des Schaumes erneut bis zur oberen Pfeilmarkierung mit Wasser aufgefüllt und erneut geschüttelt werden. Die Flasche ist vor jeder Entnahme kräftig zu schütteln.

Nach der Zubereitung mit Wasser wird eine weiße bis beige Suspension erhalten.

Vor der ersten Einnahme der Suspension mit der Dosierspritze muss der Adapter für die Dosierspritze in den Flaschenhals eingesetzt werden und dort verbleiben.

#### Erforderliche Mengen Trinkwasser

*Clarithromycin HEXAL 125 mg/5 ml*

- 60 ml Suspension: 35,4 g
- 100 ml Suspension: 59,0 g

*Clarithromycin HEXAL 250 mg/5 ml*

- 60 ml Suspension: 34,2 g
- 100 ml Suspension: 57,0 g

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG  
 Industriestraße 25  
 83607 Holzkirchen  
 Telefon: (08024) 908-0  
 Telefax: (08024) 908-1290  
 E-Mail: medwiss@hexal.com



**Clarithromycin HEXAL®**  
**Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Clarithromycin HEXAL 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*  
69028.00.00

*Clarithromycin HEXAL 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*  
69029.00.00

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

*Datum der Erteilung der Zulassungen*  
17. Dezember 2007

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen*  
13. April 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig