

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Ethypharm® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Clarithromycin als Clarithromycin-Lactobionat. Nach Rekonstitution enthält die gebrauchsfertig verdünnte Lösung etwa 2 mg/ml Clarithromycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis weißgraues komprimiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist angezeigt, wenn bei Vorliegen der folgenden Krankheiten eine parenterale Therapie zur Behandlung von Infektionen durch Krankheitserreger erforderlich ist, die gegenüber Clarithromycin empfindlich sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- Infektionen der unteren Atemwege, wie zum Beispiel akute und chronische Bronchitis und Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitsprüfung).
-
- Infektionen der oberen Atemwege, wie zum Beispiel Sinusitis, Pharyngitis und Tonsillitis.
-
- Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes (z.B. Folliculitis, Cellulitis, Erysipel) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitsprüfung).

Offizielle Empfehlungen zum adäquaten Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine intravenöse Therapie kann für 2 bis 5 Tage erfolgen und ist gegebenenfalls als orale Therapie mit Clarithromycin fortzuführen, wenn immer dies möglich ist, gemäß der Anordnung des Arztes.

. Die Gesamtdauer der Behandlung sollte nicht mehr als 14 Tage betragen.

Erwachsene: Die empfohlene Dosierung von Clarithromycin beträgt 1 Gramm täglich, aufgeteilt auf zwei Dosen zu 500 mg in entsprechender Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6).

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (über 12 Jahren): wie bei Erwachsenen

Kinder (unter 12 Jahren): Aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird Clarithromycin für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten: wie bei Erwachsenen

Nierenfunktionsstörungen: Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, deren Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt, ist die Dosis auf die Hälfte der empfohlenen Dosis zu verringern.

Zubereitung für die Anwendung

Siehe Abschnitt 6.6

Art der Anwendung:

Ausschließlich zur intravenösen Verabreichung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden (z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da dies zu Ergotaltoxizität führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5)..

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin, da dies zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich Kammerflimmern und Torsade de pointes, führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die gleichzeitig eines dieser Arzneimittel und Clarithromycin erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-, Pimozid- bzw. Terfenadinspiegel beobachtet.

Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung (kongenitale oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsade de pointes angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.

Clarithromycin darf aufgrund des erhöhten Risikos einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) angewendet werden, die in hohem Maß über CYP3A4 (Lovastatin oder Simvastatin) metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren darf Clarithromycin nicht bei Patienten angewendet werden, die Colchicin einnehmen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)

Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) angewendet werden (Gefahr der Verlängerung des QT-Intervalls).

Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte Schwangeren Clarithromycin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnen, insbesondere während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

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

Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Clarithromycin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt. Deshalb ist bei der Anwendung des Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten.

In einigen Fällen ist über letale Verläufe von Leberinsuffizienz berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Möglicherweise litten einigen Patienten an einer bereits bestehenden Lebererkrankung oder erhielten eine Behandlung mit anderen hepatotoxischen Präparaten. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung auftreten, wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder druckempfindliches Abdomen.

Die längere oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien oder Pilze führen. Bei einem Auftreten von Superinfektionen ist die Behandlung mit Clarithromycin abzubrechen und eine angemessene Therapie zu beginnen.

Über pseudomembranöse Kolitis wurde bei fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Makroliden, berichtet, und sie kann mild bis lebensbedrohlich verlaufen. Über *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis hin zur tödlichen Kolitis auftreten kann. Eine Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Dickdarmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Deshalb muss bei allen Patienten mit Durchfall, der nach einer Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da CDAD auch noch über 2 Monate nach der Behandlung mit Antibiotika auftreten kann. Daher muss unabhängig von der Indikation eine Beendigung der Behandlung mit Clarithromycin erwogen werden. Es muss eine mikrobielle Prüfung durchgeführt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind zu vermeiden.

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

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, wurde eine verlängerte kardiale Repolarisation und eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und *Torsade de Pointes* bedingen können (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich *Torsade de pointes*) führen können, ist Clarithromycin bei folgenden Patienten mit Vorsicht anzuwenden:

- Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Erregungsleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie,
- Clarithromycin darf bei Patienten mit Hypokaliämie nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QT-Verlängerung in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie in der Anamnese nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Pneumonie: Im Hinblick auf die sich entwickelnde Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist es wichtig, vor der Verordnung von Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie einen Empfindlichkeitstest durchzuführen. Bei stationärer erworbener Pneumonie muss Clarithromycin in Kombination mit weiteren geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen: Diese Infektionen werden meistens durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide gegen Makrolide resistent sein können. Daher ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird. In Fällen, in denen *Beta*-Lactam-Antibiotika nicht eingesetzt werden können (z.B. bei Allergie), können andere Antibiotika, wie z.B. Clindamycin, das Arzneimittel der ersten Wahl sein. Derzeit wird angenommen, dass Makrolide nur bei einigen Infektionen der Haut und Weichteilgewebe eine Rolle spielen, wie diejenigen Infektionen, die durch *Corynebacterium minutissimum* verursacht werden, bei Acne vulgaris und Erysipel sowie in Situationen, in denen keine Penicillintherapie möglich ist.

Im Fall schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) (z.B. akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)), muss die Behandlung mit Clarithromycin sofort abgebrochen und dringend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Clarithromycin ist mit Vorsicht anzuwenden, wenn es gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das Cytochrom-Enzym CYP3A4 induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine): Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. Eine Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig

einnahmen, berichtet. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Anwendung eines Statins, das nicht von der Metabolisierung durch CYP3A abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden. (Siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffen) und/oder Insulin kann zu einer ausgeprägten Hypoglykämie führen. Eine sorgfältige Glukoseüberwachung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulanzen: Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und direkten oralen Antikoagulanzen wie z. B. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Warfarin besteht ein Risiko schwerwiegender Blutungen und eines drastischen Anstiegs der International Normalised Ratio (INR) sowie einer Verlängerung der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). INR und Prothrombinzeit müssen bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulanzen erhalten, häufig kontrolliert werden.

Bei Langzeitanwendung kann es, wie bei anderen Antibiotika, zu einer Überwucherung mit nicht empfindlichen Keimen und Pilzen kommen. Wenn eine Superinfektion auftritt, muss eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin muss beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung folgender Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerer Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin:

Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Clarithromycin und Cisaprid wurde über eine Erhöhung der Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes, führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die Clarithromycin zusammen mit Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, was in erhöhten Spiegeln von Terfenadin resultiert. Dies wurde mitunter mit Arrhythmien, wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes, in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie bei 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg des Serumspiegels des Säuremetaboliten von Terfenadin und zur Verlängerung des QT-Intervalls, was zu keinen klinisch feststellbaren Effekten führte. Ähnliche Wirkungen wurden unter gleichzeitiger Verabreichung mit Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotaminalkaloide:

Berichte nach der Markteinführung zeigen an, dass die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Ergotamintoxizität, in Zusammenhang steht, die durch Vasospasmen und Ischämien der Extremitäten und anderer Gewebe, einschließlich des zentralen Nervensystems, charakterisiert ist. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Orales Midazolam:

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam nach oraler Gabe um das 7-Fache an. Die gleichzeitige Verabreichung von Midazolam und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Maß durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin ihre Plasmakonzentration erhöht, wodurch das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, zunimmt. Über das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Statine erhielten, berichtet. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss eine Therapie mit Lovastatin und Simvastatin während des Behandlungszeitraumes ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und Statine gleichzeitig verordnet werden. In Situationen, in denen eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Der Clarithromycin-Abbau erfolgt durch das Enzym CYP3A4, daher können starke Inhibitoren dieses Enzyms den Clarithromycin-Abbau hemmen, was zu erhöhten Clarithromycin-Plasmakonzentrationen führen kann.

Ritonavir

Es konnte nachgewiesen werden, dass Ritonavir (200 mg Ritonavir, dreimal täglich) ein Inhibitor des Clarithromycin-Abbaus ist (500 mg Clarithromycin, zweimal täglich). Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Ritonavir erhöhen sich C_{max} , C_{min} und AUC um 31, 182 bzw. 77%. Die Bildung des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin war fast vollständig inhibiert. Auch wenn bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Verringerung der Clarithromycindosis erforderlich ist, darf die tägliche Clarithromycindosis maximal 1 g betragen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisverringern in Betracht zu ziehen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-60 ml/min (0,5-1 ml/s) ist die Clarithromycin-Dosis auf die Hälfte zu verringern und bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min (<0,5 ml/s) ist die Dosis auf ein Viertel zu reduzieren.

Ähnliche Dosisanpassungen sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht zu ziehen, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit anderen HIV-Proteaseinhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt „Bidirektionale Wechselwirkungen“).

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 damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, wohingegen die Plasmaspiegel des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöht werden. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien verschieden ist, kann der erwünschte Therapieerfolg durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Etravirin

Die Clarithromycin-Exposition wird durch Etravirin verringert, und die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin steigen an. Da 14-OH-Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegenüber Mycobacterium-avium-Complex (MAC) aufweist, könnte die Gesamtkonzentration gegen diesen Keim verändert sein. Daher müssen zur Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Fluconazol

Durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol 200 mg täglich und Clarithromycin 500 mg zweimal täglich wurde bei 21 gesunden Probanden die mittlere Minimalkonzentration von Clarithromycin im Steady State (C_{min}) um 33 % erhöht und die Fläche unter der Kurve (AUC) um 18 % vergrößert. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Eine Anpassung der Clarithromycin-Dosis ist nicht erforderlich.

Erhöhte Clarithromycin-Plasmakonzentrationen können ebenfalls bei einer Koapplikation mit Antazida oder Ranitidin auftreten; es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Produkte mit Johanniskraut) können den Clarithromycin-Abbau anregen. Infolgedessen kann es zu einer verminderten Arzneimittelwirksamkeit aufgrund subtherapeutischer Clarithromycin-Konzentrationen kommen. Bei eindeutiger Indikation von Clarithromycin

kann es erforderlich sein, die Dosis von Clarithromycin zu erhöhen und seine Wirksamkeit und Sicherheit engmaschig zu überwachen. Außerdem kann eine Überwachung der Plasmakonzentrationen des CYP3A4-Induktors erforderlich sein, da seine Konzentration aufgrund einer CYP3A4-Inhibition durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die betreffende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für den verabreichten CYP3A4-Induktor).

Auswirkungen von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin, einem bekannten CYP3A-Hemmer, und Arzneimitteln, die primär über CYP3A verstoffwechselt werden, kann mit erhöhten Plasmaspiegeln dieser Arzneimittel verbunden sein, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen wie auch der unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation führen kann. Bei Patienten, die mit anderen, als CYP3A-Enzym-Substraten bekannten, Arzneimitteln behandelt werden, muss Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das CYP3A-Substrat einen engen Sicherheitsbereich aufweist (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat in hohem Maß durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, sind gegebenenfalls Dosisanpassungen in Betracht zu ziehen, und wenn möglich müssen die Serumkonzentrationen der primär durch CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel genau überwacht werden.

Von den folgenden Arzneimitteln bzw. Arzneimittelklassen ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie durch dasselbe CYP3A-Isoenzym verstoffwechselt werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotaminalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban, siehe Abschnitt 4.4) atypische Antipsychotika (z.B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Diese Aufzählung ist jedoch nicht abschließend. Arzneimittel, die durch ähnliche Mechanismen durch andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom P450-Systems in Wechselwirkung treten, schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)

Das DOAK Dabigatran ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind ebenfalls Substrate für P-gp. Vorsicht ist bei der Anwendung von Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen geboten, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmika

Nach der Markteinführung gab es Berichte von Torsade de Pointes, die bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid auftraten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sind Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung zu kontrollieren. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid müssen während der Clarithromycin-Therapie überwacht werden.

Es gab Post-Marketing-Berichte über Hypoglykämie bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Disopyramid. Daher muss der Blutzuckerspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

Ergotaminhaltige Vasokonstringenzen (z. B. Dihydroergotamin, Ergotamin)

Berichte aus der Anwendungsbeobachtung deuten darauf hin, dass die Kombination von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Ergot-Toxizität einhergeht, die durch Vasospasmen und Ischämien der Extremitäten und anderer Gewebe einschließlich des Zentralnervensystems charakterisiert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei bestimmten Antidiabetika, wie Nateglinid und Repaglinid, kann die Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin eine Rolle spielen und bei gleichzeitiger Verabreichung Hypoglykämien verursachen. Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird empfohlen.

Antazida

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Antazida oder Ranitidin können ebenfalls erhöhte Plasmakonzentrationen von Clarithromycin auftreten.

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) gesunden erwachsenen Probanden 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 betrug nach alleiniger Omeprazol-Verabreichung 5,2 und nach kombinierter Verabreichung mit Clarithromycin 5,7.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt, und CYP3A kann durch gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich zu einer erhöhten Exposition des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Eine Reduktion der Dosierungen von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil muss in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht werden.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien zeigen, dass es zu einem mäßigen, aber statistisch signifikanten ($p \leq 0,05$) Anstieg der Spiegel von zirkulierendem Theophyllin oder Carbamazepin kam, wenn eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wurde. Gegebenenfalls muss eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Der primäre Stoffwechselweg für Tolterodin verläuft über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Populationsuntergruppe, der CYP2D6 fehlt, verläuft der identifizierte Stoffwechselweg allerdings über CYP3A. In dieser Populationsuntergruppe resultiert die Hemmung von CYP3A in einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern kann bei Anwesenheit von CYP3A-Hemmern, wie z. B. Clarithromycin, eine Reduktion der Tolterodin-Dosierung notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg, zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Gabe von Midazolam. Wenn intravenös verabreichtes Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wird, muss der Patient genau überwacht werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Die Wirkstofffreisetzung von Midazolam über den oromukosalen Verabreichungsweg, der die präsystemische Elimination des Arzneimittels umgehen könnte, wird wahrscheinlich zu einer Interaktion führen, die eher derjenigen nach intravenöser Verabreichung von Midazolam ähnelt als derjenigen nach oraler Verabreichung. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Anwendung anderer Benzodiazepine zu ergreifen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden. Dies gilt insbesondere für Triazolam wie auch für Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A4 abgebaut werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) ist eine Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird empfohlen die Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte im ZNS zu überwachen.

Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus

Durch die Kombination von oralem Clarithromycin mit Ciclosporin oder Tacrolimus werden die C_{\min} -Plasmakonzentrationen von Ciclosporin und Tacrolimus mehr als verdoppelt; gleichartige Effekte sind für Sirolimus zu erwarten.

Wird bei Patienten, die eines der erwähnten Immunsuppressiva erhalten, eine Behandlung mit Clarithromycin aufgenommen, muss die Plasmakonzentration von Ciclosporin, Tacrolimus beziehungsweise Sirolimus sorgfältig überwacht werden, gegebenenfalls ist ihre Dosis zu verringern.

Wird die Behandlung mit Clarithromycin bei diesen Patienten abgebrochen, so muss zur Vornahme von Dosisanpassungen ebenfalls eine sorgfältige Überwachung der Plasmaspiegel von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus erfolgen.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Clarithromycin ist ein potenter Inhibitor des Transportproteins p-Glykoprotein (PGP). Dies könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Wirkstoffen führen, deren Transport über

diesen Transporter erfolgt. In Organen, in denen PGP als Verteilungsschranke fungiert (z. B. ZNS), kann dies gleichermaßen zu einer größeren Verteilung dieser Wirkstoffe führen.

Digoxin

Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (Pgp) ist. Clarithromycin ist ein bekannter Hemmer des Pgp. Wenn Digoxin und Clarithromycin gemeinsam verabreicht werden, kann die Konzentration des Pgp-Substrats Digoxin möglicherweise erhöht werden. Erhöhte Serumkonzentrationen von Digoxin bei Patienten, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten, wurden ebenfalls im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung berichtet. Einige Patienten haben klinische Anzeichen, vereinbar mit einer Digoxin-Toxizität, einschließlich potenziell letaler Arrhythmien gezeigt. Die Serumkonzentrationen von Digoxin müssen daher sorgfältig überwacht werden.

Die Konzentration des PGP-Substrats Digoxin kann in Kombination mit Clarithromycin erhöht sein.

Eine Überwachung der Plasmakonzentration von Digoxin ist zu Beginn oder Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit Clarithromycin zu erwägen, da eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Colchicin

Colchicin ist sowohl ein Substrat für CYP3A wie auch für den Effluxtransporter p-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin und andere Makrolide sind bekannte Hemmer von CYP3A und Pgp. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin kann die Inhibition von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin eine gesteigerte Exposition gegenüber Colchicin bewirken. Die Patienten sind auf klinische Symptome einer Colchicin-Toxizität zu überwachen.

Clarithromycin darf, wie auch andere starke CYP3A4-Inhibitoren, nicht bei Patienten angewendet werden, die Colchicin einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Zidovudin

Die kombinierte orale Gabe von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin an HIV-infizierte Erwachsene kann zu verringerten Steady-state-Konzentrationen von Zidovudin führen. Da Clarithromycin mit gleichzeitig oral verabreichtem Zidovudin um die Resorption zu konkurrieren scheint, kann diese Wechselwirkung durch Staffelung der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin, um ein 4-Stunden-Intervall zwischen jeder Medikation zu ermöglichen, weitgehend vermieden werden. Diese Wechselwirkung scheint bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, die Clarithromycin-Suspension zusammen mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, nicht aufzutreten. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin über eine intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gibt spontane und publiziert Berichte über Wechselwirkungen von CYP3A-Hemmern, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, von denen keine Verstoffwechslung über CYP3A erwartet wird (z. B. Phenytoin und Valproat). Für diese Arzneimittel werden Bestimmungen der Serumspiegel empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht werden. Es wurden erhöhte Serumspiegel berichtet.

Lomitapid

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist aufgrund eines möglicherweise deutlichen Anstiegs der Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Hemmer von CYP3A und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einem zweifachen Anstieg der Clarithromycin-Exposition und zu einer 70%igen Verringerung der 14-OH-Clarithromycin-Exposition mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %. Wegen des großen therapeutischen Bereichs von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) muss die Clarithromycin-Dosis um 50 % verringert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min muss die Clarithromycin-Dosis unter Verwendung einer entsprechenden Formulierung von Clarithromycin um 75 % gesenkt werden. Clarithromycin-Dosen von mehr als 1.000 mg pro Tag dürfen nicht mit Proteasehemmern gleichzeitig verabreicht werden.

Kalziumkanalblocker

Vorsicht ist in Bezug auf die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Kalziumkanalblockern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) geboten, da das Risiko einer Hypotonie besteht. Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und auch von Kalziumkanalblockern können aufgrund der Wechselwirkung ansteigen. Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose wurden bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, beobachtet.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Hemmer von CYP3A, was zu einer bidirektionalen Wechselwirkung führt. Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die Itraconazol und Clarithromycin gleichzeitig einnehmen, müssen genau auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Hemmer von CYP3A und es gibt Nachweise einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapseln, 1.200 mg dreimal 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 von AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um annähernd 40% höher als unter alleiniger Gabe von Clarithromycin. Keine Dosisanpassung ist erforderlich, wenn die beiden Arzneimittel über eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Dosen/Formulierungen gleichzeitig verabreicht werden. Beobachtungen aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die die Formulierung der Weichgelatine kapseln verwendet haben, sind möglicherweise nicht repräsentativ für die bei der Anwendung der nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung der Hartgelatine kapseln von Saquinavir festgestellten Effekte. Beobachtungen aus Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Saquinavir alleine sind möglicherweise nicht repräsentativ für die in der Therapie mit Saquinavir/Ritonavir festgestellten Effekte. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, müssen die möglichen Effekte von Ritonavir auf Clarithromycin berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5: Ritonavir).

Orale Kontrazeptiva

Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, müssen darüber informiert werden, dass im Fall des Auftretens von Durchfällen, Erbrechen oder Durchbruchblutungen die Möglichkeit eines Versagens der Kontrazeption besteht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin während Schwangerschaft wurde bislang noch nicht nachgewiesen. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse aus Tierstudien sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen lässt sich die Möglichkeit negativer Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausschließen. In einigen Beobachtungsstudien zur Beurteilung der Exposition gegenüber Clarithromycin im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft wurde über ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt im Vergleich zu keiner Anwendung von Antibiotika oder der Anwendung anderer Antibiotika im gleichen Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien über das Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne eine vorhergehende sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

Die Daten von 200 exponierten Schwangeren erbrachten keinen klaren Nachweis für teratogene Effekte oder Nebenwirkungen auf die Gesundheit des Neugeborenen. Die Daten einer begrenzten Anzahl Schwangerer, die während des ersten Trimenons exponiert waren, weisen auf ein möglicherweise erhöhtes Abortrisiko hin. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Clarithromycin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten. Bei gestillten Kindern können daher Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute auftreten, sodass das Stillen gegebenenfalls unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist in Erwägung zu ziehen. Der Nutzen einer Behandlung für die Frau ist gegen das mögliche Risiko für das Kind abzuwägen.

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

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Die Möglichkeit von Schwindel, Vertigo, Verwirrtheit und Desorientierung, die mit dem Arzneimittel auftreten können, muss in Betracht gezogen werden, bevor Patienten am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sehr häufige und häufige unerwünschte Reaktionen im Zusammenhang mit einer Therapie mit Clarithromycin sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und abnorme Geschmacksempfindungen. Diese unerwünschten Reaktionen sind gewöhnlich leicht ausgeprägt und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolid-Antibiotika (siehe Unterabschnitt b von Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien fand sich kein signifikanter Unterschied bei der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen den Patienten mit oder ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nachstehend sind diejenigen unerwünschten Wirkungen, die bei mehr als isolierten Fällen berichtet wurden, nach Systemorganklasse und folgendermaßen festgelegter Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (nach der Markteinführung gemeldete Nebenwirkungen; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt, sofern dieser bestimmt werden konnte.

Systemorganklasse	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, einschließlich vereinzelter Fälle)	Nicht bekannt* (dann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis, Cellulitis, Vaginalinfektion			Pseudomonasbrunöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie,			Agranulozytose, Thrombozytopenie.
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoidere Reaktion, Überempfindlichkeit			Angioödem, allergische Reaktionen von Exanthem/ Urtikaria bis zu schwerer anaphylaktischer Reaktion reichend,
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	Hypoglykämie*, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Antidiabetika und Insulin.		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst		,	Manie, Halluzinationen, Psychosen, Desorientierung, Depersonalisation,

						Alpträume, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Dysgeusie,	Bewusstseinsverlust, Dyskinesie, Tremor, Schläfrigkeit,		Benommenheit,	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Tinnitus	Reversibler Hörverlust.		Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand, Vorhofflimmern, Extrasystolen, Palpitationen, QT-Verlängerung			Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Torsades de Pointes.
Gefäßerkran- kungen		, Vasodilatation.				Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Lungenembolie			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen,	Ösophagitis, Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz, Glossitis, Stomatitis			Verfärbung der Zähne und der Zunge, akute Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen		Pathologische Leberfunktionswerte	Leberfunktionsstörungen (normalerweise vorübergehend und reversibel). Hepatitis. Cholestase. Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT), erhöhte Aspartataminotransferase (AST)			Hepatozellulärer Ikterus, letale Leberinsuffizienz (insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender Lebererkrankung oder bei Patienten, die mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt werden)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	„ Bullöse Dermatitis.			Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittel exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskuloskeletale Steifheit, Arthralgie, Myalgie			Myopathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhtes Blutkreatinin, erhöhter Blutharnstoff			Interstitielle Nephritis, Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle	Schmerzempfindlichkeit an der Verabreichungsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle	Asthenie			
Untersuchungen			Verlängerte Prothrombinzeit (erhöhter INR-Wert), Pathologischer Albumin/Globulin-Quotient			

** Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis aus einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, deren Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Wirkstoffexposition herzustellen. Die Patientenexposition wird für Clarithromycin auf mehr als 1 Milliarde Patientenbehandlungstage geschätzt.*

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Entzündungen an der Injektionsstelle sind spezifisch für die intravenöse Formulierung von Clarithromycin.

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

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte auf das ZNS wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

d. Kinder und Jugendliche

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 Patienten mit AIDS und anderen immungeschwächten Patienten, die wegen mykobakterieller Infektionen langfristig mit höheren Dosen von Clarithromycin behandelt wurden, war es häufig schwierig, möglicherweise im Zusammenhang mit der Verabreichung von Clarithromycin stehende unerwünschte Ereignisse, von zugrunde liegenden Anzeichen der durch das humane Immunschwäche-Virus (HIV) bedingten Erkrankung oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen bei mit Gesamttagesdosen von 1.000 mg und 2.000 mg Clarithromycin behandelten Patienten: Übelkeit, Erbrechen, abnorme Geschmacksempfindungen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hautausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Anstieg der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit waren Dyspnoe und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren für mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelte Patienten vergleichbar, jedoch im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so häufig für jene Patienten, die Gesamt-Tagesdosen von 4.000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der ernstlich pathologischen Spiegel (d. h. der äußerste obere oder untere Grenzwert) für den jeweiligen Test lagen. Auf der Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, ernstlich pathologisch erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel und eine pathologisch erniedrigte Anzahl von weißen Blutkörperchen und Thrombozyten. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen hatte auch erhöhte Blutharnstoff-Stickstoff-Spiegel. Geringfügig höhere Inzidenzen pathologischer Werte wurden bei Patienten, die 4.000 mg Clarithromycin täglich erhielten, für alle Parameter, außer weißen Blutkörperchen, 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

4.9 Überdosierung

Für die intravenöse Verabreichung von Clarithromycin liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen vor. Es deuten jedoch Berichte darauf hin, dass bei oraler Aufnahme von großen Mengen Clarithromycin mit der Entstehung gastrointestinaler Symptome zu rechnen ist. Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Vorgeschichte, der 8 g Clarithromycin eingenommen hatte, zeigte Bewusstseinsveränderungen, paranoides Verhalten, Hypokaliämie sowie Hypoxämie. Mit einer Überdosierung einhergehende unerwünschte Reaktionen müssen durch umgehende Eliminierung des noch nicht resorbierten Wirkstoffs und unterstützende Maßnahmen behandelt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass die Clarithromycin-Serumkonzentrationen durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse wahrnehmbar beeinflusst werden.

Bei Überdosierung muss das intravenös verabreichte Clarithromycin abgesetzt und alle

anderen indizierten Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Behandlung, Makrolide, ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch selektive Bindung an die ribosomale 50S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Translokation aktivierter Aminosäuren. Es hemmt die intrazelluläre Proteinsynthese empfindlicher Bakterien.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Muttersubstanz, weist ebenfalls eine antimikrobielle Wirkung auf. Der Metabolit ist bei der Mehrzahl der Organismen weniger aktiv als die Ausgangsverbindung, darunter bei *Mycobacterium* spp. Eine Ausnahme bildet *Haemophilus influenzae*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit zweimal aktiver ist als die Ausgangsverbindung.

Clarithromycin 500 mg Pulverkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist im Allgemeinen gegen folgende Erreger *in vitro* wirksam:

Grampositive Bakterien *Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich), *Streptococcus pyogenes* (beta-hämolyisierende Streptokokken Gruppe A), alpha-hämolyisierende Streptokokken (Viridans-Gruppe), *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*.

Gramnegative Bakterien: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mykoplasmen: *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Andere Mikroorganismen: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Anaerobier: Makrolid-empfindliche *Bacterioides fragilis*, *Clostridium perfringens*, Peptococcus-Spezies, Peptostreptococcus-Spezies, *Propionibacterium acnes*.

Clarithromycin besitzt eine bakterizide Wirkung auf mehrere Bakterienstämme. Zu diesen Mikroorganismen gehören *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Brahamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* und *Campylobacter* spp.

Die Aktivität von Clarithromycin gegen *H. pylori* ist bei neutralem pH größer als bei saurem pH.

PK/PD-Verhältnis

Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter zur Vorhersage der Makrolid-Aktivität sind noch nicht schlüssig festgelegt. Die beste Korrelation zur Clarithromycin-Wirksamkeit scheint durch den Index MHK pro Zeit (t/MHK) gegeben. Da jedoch in den Geweben des Atmungstrakts und den Flüssigkeiten der epithelialen Auskleidungen höhere Clarithromycin-Konzentrationen erzielt werden als im Plasma, sind zur Vorhersage des Ansprechens bei Atemwegsinfektionen auf Plasmakonzentrationen beruhende Parameter unter Umständen ungeeignet.

Mechanismen der Resistenz

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann aufgrund der folgenden Mechanismen bestehen:

Modifikation der Zielstruktur: Aufgrund einer Methylierung der 23S-rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen verringert, vermittelt wird dies durch das *ermB*-Gen. Das Ergebnis ist eine hochgradige Resistenz gegenüber Makroliden (M) sowie eine Kreuzresistenz gegenüber Lincosamiden (L) und Streptogramin-B-Antibiotika (S_B), der sogenannte MLS_B-Phänotyp.

Aktiver Efflux des Wirkstoffs: Eine Resistenz kann auf einer Erhöhung der Anzahl aktiver Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran (als M-Phänotyp bezeichnet) beruhen. Bei Pneumokokken wird die aktive Sekretion des Wirkstoffs durch eine membrangebundene Effluxpumpe vermittelt, für die das *mefA*-Gen kodiert. Dieser Mechanismus bewirkt eine schwache bis mittlere Resistenz.

Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist klinisch nur von untergeordneter Bedeutung.

Grenzwerte: Die folgenden Grenzwerte wurden vom European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt.

Breakpoints (Grenzwerte) (MHK, mg/l)		
Mikroorganismus	Empfindlich (\leq)	Resistent ($>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/l	2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C und G</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Streptococcus viridans-Gruppe</i>	IE	IE
<i>Haemophilus spp.</i>	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l ¹	0,5 mg/l

Die Grenzwerte basieren auf den epidemiologischen Cut-off-Werten (ECOFF), die zwischen Wild-Typ-Isolaten und Isolaten mit verminderter Empfindlichkeit unterscheiden.
 „IE“ bedeutet, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, dass die betreffende Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Arzneimittel ist.

¹ Die Resistenzrate beträgt in manchen Studien $\geq 10\%$.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der mikrobiologisch aktive Metabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin wird durch die First-Pass-Metabolisierung gebildet, wie aus der niedrigeren Bioverfügbarkeit des Metaboliten nach intravenöser Verabreichung geschlossen werden kann. Die nach intravenöser Verabreichung erreichten Blutspiegel von Clarithromycin liegen deutlich über den MHK_{90} für die verbreitetsten Erreger und die Spiegel von 14-Hydroxy-Clarithromycin liegen über den erforderlichen Konzentrationen für wichtige Erreger, z.B. *H. influenzae*.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin und des 14-Hydroxy-Metaboliten ist nicht-linear; der Steady-State wird 3 Tage nach intravenöser Gabe erreicht. Nach intravenöser Einzelgabe von 500 mg über 60 Minuten werden ca. 33% Clarithromycin und 11% 14-Hydroxy-Clarithromycin nach 24 Stunden in den Urin ausgeschieden.

Clarithromycin 500 mg Pulverkonzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält kein Tartrazin oder andere Azofarbstoffe, Laktose oder Gluten.

Verteilung

Clarithromycin tritt rasch in verschiedene Körpergewebe und -flüssigkeiten über. Bei Erwachsenen beträgt das Verteilungsvolumen 200 bis 400 Liter. Es konnte gezeigt werden, dass die Gewebekonzentrationen in der Lunge und den Tonsillen gegenüber der Konzentration des zirkulierenden Wirkstoffs um ein Mehrfaches erhöht waren. In therapeutischen Konzentrationen liegt Clarithromycin zu 80% an Plasmaproteine gebunden vor.

Biotransformation

Clarithromycin wird in der Leber rasch und in großem Ausmaß durch das Zytochrom-P-450-Enzymsystem abgebaut. Der mikrobiologisch aktive Metabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin entsteht als Effekt der ersten Passage, ein Nachweis hierfür ist die niedrigere Bioverfügbarkeit des Metaboliten nach intravenöser Verabreichung. Die nach intravenöser Verabreichung erreichten Blutspiegel von Clarithromycin liegen deutlich über den MHK_{90} für die verbreitetsten Erreger und die Spiegel von 14-Hydroxy-Clarithromycin liegen über den erforderlichen Konzentrationen für wichtige Erreger, z.B. *H. influenzae*.

Elimination

Nach intravenöser Einzelgabe von 500 mg über 60 Minuten werden ca. 33% Clarithromycin und 11% 14-Hydroxy-Clarithromycin nach 24 Stunden in den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten Toxizität an Mäusen und Ratten lag die mittlere letale Dosis über der höchsten zur Anwendung zulässigen Dosis (5 g/kg).

In Studien mit wiederholter Gabe wurde ein Bezug der Toxizität zu Dosis, Behandlungsdauer und Tierspezies ermittelt. Hierbei waren Hunde empfindlicher als Primaten oder Ratten. Zu den wichtigsten klinischen Anzeichen für Toxizität gehörten Emesis, Schwäche, verringerte Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme, Speichelfluss, Dehydrierung und Hyperaktivität. Bei allen Spezies war die Leber bei toxischen Dosen das primäre Zielorgan. Die Hepatotoxizität war durch einen frühzeitigen Anstieg in den Leberfunktionstests nachweisbar. Das Absetzen des Wirkstoffs führte im Allgemeinen zu einer Rückkehr oder Tendenz zu unauffälligen Testergebnissen. Zu den weniger häufig betroffenen Geweben gehörten der Magen, der Thymus, weitere lymphoide Gewebe sowie die Nieren.

Konjunktivale Injektion und Lakrimation traten nur bei Hunden im Bereich fast therapeutischer Dosen auf. Bei einer massiven Dosierung von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen Hornhauttrübungen und/oder Ödeme.

In Fertilitäts- und Reproduktionstionsstudien an Ratten traten keine Nebenwirkungen auf. Studien zur Teratogenität an Ratten (Wistar (p.o.) und Sprague-Dawley (p.o. und i.v.)), New Zealand White Rabbits und Javaneraffen ergaben für Clarithromycin keinen Hinweis auf Teratogenität. In einer weiteren ähnlichen Studie an Sprague-Dawley-Ratten ergab sich jedoch eine geringe Inzidenz (6%) kardiovaskulärer Fehlbildungen, die offenbar auf die spontane Expression genetischer Veränderungen zurückzuführen waren. Zwei Studien an Mäusen zeigten eine variable Inzidenz (3-30%) von Gaumenspalten. Bei Affen wurden Aborte beobachtet, dies jedoch nur bei Dosen, die eindeutig toxisch für die Muttertiere waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactobionsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend. Die Verdünnung von Clarithromycin darf jedoch ausschließlich mit den empfohlenen Verdünnungsmitteln erfolgen. Nicht zu verwenden mit Verdünnungsmitteln, die Konservierungsstoffe oder anorganische Salze enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet 4 Jahre.

Zubereitete bzw. verdünnte Lösungen: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 6 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das zubereitete und verdünnte Produkt sofort angewendet werden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen nach der Zubereitung und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8°C, es sei denn, die Zubereitung/Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 30°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus durchsichtigem Typ-II-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen für Lyophilisate, versiegelt mit Flip-Off-Kappe aus Aluminium.

Packungsgrößen: 30 ml-Durchstechflasche. Erhältlich als Einzelpackung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Clarithromycin ist als intravenöse Infusion in eine der größeren proximalen Venen über 60 Minuten zu verabreichen. Die Konzentration in der Lösung sollte etwa 2 mg/ml betragen. Die Gabe von Clarithromycin darf weder als Bolus noch als intramuskuläre Injektion erfolgen.

Die Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung ist vor der Anwendung optisch auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu überprüfen. Zur Anwendung kommen darf ausschließlich eine optisch klare Lösung, die frei von Schwebstoffen ist.

Geeignete Verdünnungsmittel sind:

- Dextroselösung 50 mg/ml (5%) für Infusionszwecke in Ringer-Laktatlösung
- Dextroselösung 50 mg/ml (5%) für Infusionszwecke
- Ringer-Laktatlösung
- Dextrose 50 mg/ml (5%) in Kochsalzlösung 3 mg/ml (0,3%) für Infusionszwecke
- Dextroselösung 50 mg/ml (5%) in Kochsalzlösung 4,5 mg/ml (0,45%) für Infusionszwecke
- Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) für Infusionszwecke

Zur einmaligen Anwendung. Unbenutzte Lösungen entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER UND INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber:

Ethypharm
194, Bureaux de la Colline, Bâtiment D
92213, Saint-Cloud Cedex
Frankreich

Mitvertrieb

ETHYPHARM GmbH
Mittelstr. 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Tel.: 030 634 99 393
Fax: 030 634 99 395
E-Mail: info@ethypharm.berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

73386.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

03/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig