

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Clarithromycin (als Lactobionat *in situ* gebildet)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis weißgraues komprimiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Hikma ist angezeigt zur Behandlung der folgenden bakteriellen Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger in Patienten mit einer bekannten Hypersensitivität auf Betalaktam-Antibiotika verursacht wurden oder wenn Betalaktam-Antibiotika aus anderen Gründen nicht angezeigt sind (siehe Abschnitt 4.4. und 5.1):

- durch Streptokokken verursachte Pharyngitis
- akute bakterielle Sinusitis (ausreichend diagnostiziert)
- akute Exazerbation bei chronischer Bronchitis (ausreichend diagnostiziert)
- ambulant erworbene Pneumonie
- bei leichten bis mittelschweren Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes als Alternative, wenn Betalaktam-Antibiotika nicht angezeigt sind.

Die offiziellen Richtlinien zur sachgerechten Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von Clarithromycin Hikma beträgt 1 g täglich, aufgeteilt auf zwei Dosen zu 500 mg.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen deren Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt, ist die Dosis auf die Hälfte zu verringern, d.h. 250 mg einmal täglich oder 250 mg zweimal täglich bei schweren Infektionen. Die Gesamtdauer der Behandlung sollte nicht mehr als 14 Tage betragen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, ist die Dosis wie folgt zu reduzieren:

- Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min: die Dosis von Clarithromycin wird auf die Hälfte reduziert.
- Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min: die Dosis von Clarithromycin wird um 75% reduziert.
- Dosen von mehr als 1 g Clarithromycin/Tag sollten nicht gleichzeitig mit Ritonavir gegeben werden.

Eine intravenöse Therapie kann für 2 bis 5 Tage in schwer kranken Patienten erfolgen und sollte, wenn möglich, als orale Therapie fortgeführt werden, entsprechend den Verordnungen des betreuenden Arztes.

Ältere Patienten: wie bei Erwachsenen

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien in Kindern von 6 Monaten bis zu 12 Jahren wurden mit Clarithromycin Suspension für Kinder durchgeführt. Deshalb sollen Kinder unter 12 Jahren mit Clarithromycin Suspension für Kinder behandelt werden. Es gibt nur unzureichende Daten für eine Dosis-Empfehlung zur Anwendung von intravenösem Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Clarithromycin Hikma wird als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben. Clarithromycin Hikma darf nicht als Bolusinjektion oder als intramuskuläre Injektion gegeben werden.

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen und normaler Nierenfunktion notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin Hikma und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitt 4.5) ausgelöst werden können.

Die gleichzeitige Verabreichung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann.

Clarithromycin Hikma darf nicht angewendet werden bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung (angeborene oder erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulärer Arrhythmie einschließlich „Torsade de pointes“ in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4. und 4.5).

Clarithromycin Hikma darf nicht gleichzeitig angewendet werden mit Inhibitoren der HMG-CoA Reduktase (Statinen), die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovostatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko für eine Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe Abschnitt 4.5)

Clarithromycin sollte aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) angewendet werden.

Clarithromycin Hikma darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen in Kombination mit Nierenfunktionsstörungen.

Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten eingesetzt werden, die Colchicin einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte Clarithromycin an schwangere Frauen nur nach vorheriger sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verschreiben. Dies gilt insbesondere während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

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

Die Ausscheidung von Clarithromycin erfolgt vorwiegend über die Leber. Bei der Anwendung dieses Antibiotikums bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist daher besondere Vorsicht geboten. Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Clarithromycin bei Patienten mit mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörungen.

In einigen Fällen wurde von einer Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8), die in der Regel mit schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder begleitenden Medikationen in Zusammenhang stand. Patienten sollten die Anwendung von Clarithromycin sofort absetzen und ihren Arzt aufsuchen, wenn Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder ein empfindliches Abdomen auftreten.

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde

über eine Entzündung des Dickdarms (pseudomembranöse Kolitis) berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Über *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Deshalb sollte bei Patienten mit Durchfall, der während oder nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. Eine CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten. Deshalb ist eine sorgfältige Anamnese nötig. Unabhängig von der Indikation muss die Beendigung der Therapie mit Clarithromycin Hikma erwogen werden. Eine mikrobielle Prüfung und eine angemessene Behandlung muss eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten vermieden werden.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Gabe 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 und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und anderen otoxischen Substanzen, besonders Aminoglykosiden ist Vorsicht geboten. Eine Überwachung der Vestibular- und Hörfunktionen sollte während und nach der Behandlung stattfinden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Verlängerte Herz-Repolarisation und QT-Verlängerung, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes darstellen, wurden bei der Behandlung mit Makroliden einschließlich Clarithromycin (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet. Nachdem folgende Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen können (einschließlich Torsade de pointes) soll Clarithromycin Hikma bei folgenden Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Herzreizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Clarithromycin darf nicht an Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig Medikamente einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können.
- Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf nicht an Patienten mit angeborener oder dokumentierter, erworbener QTVerlängerung oder einer ventrikulären Arrhythmie in der Anamnese verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3).

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben

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

Pneumonie: Aufgrund der wachsenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden sollten Empfindlichkeitstests durchgeführt werden, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verordnet wird. Bei stationär erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit geeigneten zusätzlichen 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 Akne 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 epidermaler Nekrolyse und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS-Syndrom]) sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgesetzt und dringlich eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Clarithromycin muss mit Vorsicht angewendet werden, wenn es zusammen mit Arzneimitteln gegeben wird, die das Cytochrome CYP3A4 Enzym induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine): Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovostatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. Es wurde bei Patienten, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig anwendeten, über Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sind bezüglich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie zu beobachten. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen.

Die Verwendung eines Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie 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 Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). In der Zeit, in der Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien erhalten, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.

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

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

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

Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Bei Patienten, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann eine QT-Intervall-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulären Rhythmusstörungen und „Torsade de pointes“ zur Folge haben. Ähnliche Effekte wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid erhielten (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, was einen erhöhten Plasmaspiegel von Terfenadin zur Folge hat. Dies führt manchmal zu Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervall Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, ventrikulären Rhythmusstörungen und „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie mit 14 gesunden Probanden wurde nach gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Terfenadin ein 2-3 fach erhöhter Serumspiegel der sauren Metabolite von Terfenadin und eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt, was jedoch nicht zu klinisch feststellbaren Effekten führte. Ähnliche Ergebnisse wurden bei gleichzeitiger Gabe 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 zentralen Nervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

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

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. In Fällen, in denen eine gleichzeitige Behandlung von Clarithromycin und diesen 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 sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus 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 relevante Produktinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). 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 ist 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 damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, diejenige des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts 14-OH-Clarithromycin erhöhen. Da das Verhältnis der mikrobiologischen Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien

unterschiedlich ist, kann bei einer gleichzeitigen Gabe von Enzyminduktoren und Clarithromycin der therapeutische Effekt gemindert sein.

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 dem 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 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

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass es bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir 200 mg alle 8 Stunden und Clarithromycin 500 mg alle 12 Stunden zu einer starken Hemmung des Clarithromycin Metabolismus kam. Die Clarithromycin C_{max} stieg um 31%, C_{min} um 182% und die AUC um 77% bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir. Eine tatsächliche komplette Inhibierung der 14-OH-Clarithromycin Bildung wurde nicht beobachtet. Aufgrund des großen therapeutischen Fensters von Clarithromycin ist eine Dosisreduktion in Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. In Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dagegen sollte die folgende Dosisreduktion in Betracht gezogen werden: Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50% reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75% reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1g Clarithromycin nicht überschritten werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe unten „Andere mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bedeutung“).

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin, für welches bekannt ist, dass es CYP3A inhibiert mit einem Arzneimittel, das über CYP3A metabolisiert wird, kann es zu erhöhten Arzneimittelkonzentrationen kommen, welche sowohl die therapeutischen Effekte als auch die Nebenwirkungen der Begleitmedikation erhöhen oder verlängern können.

Clarithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie ein Substrat für CYP3A sind, insbesondere, wenn das CYP3A-Substrat einen engen therapeutischen Bereich hat (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat durch dieses Enzym umfassend metabolisiert wird. Dosisanpassungen sollten in Betracht gezogen werden und wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen der Arzneimittel, die primär über CYP3A metabolisiert werden bei den Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, streng überwacht werden.

Bei folgenden Arzneimitteln ist bekannt oder wird vermutet, dass sie über das gleiche CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden:

Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergot-Alkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (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.

Arzneimittelwechselwirkungen mittels eines ähnlichen Mechanismus über ein anderes Isoenzym innerhalb des Cytochrom P450-Systems schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

Direkte orale Antikoagulantien (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

Es wurde in Post-Marketing Studien über „Torsade de pointes“ nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen von Chinidin und Disopyramid wird empfohlen.

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid über Hypoglykämien berichtet. Daher sollten die Blutzuckerspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Anwendung mit bestimmten Antidiabetika, wie Nateglinid und Repaglinid, kann eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auftreten und eine Hypoglykämie auslösen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurde Clarithromycin (alle 8 Stunden 500mg) in Kombination mit (40 mg) Omeprazol gegeben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin erhöht (C_{max}, AUC₀₋₂₄ und t_{1/2} jeweils um 30 %, 89% bzw. 34%). Der

über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert war 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin.

Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe 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 zeigen, dass es zu einer mäßigen aber statistisch relevanten Erhöhung ($p \leq 0.05$) der zirkulierenden Theophyllin- und Carbamazepin-Konzentration kommt, wenn eines der beiden Arzneimittel zusammen mit Clarithromycin angewendet wird. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung allerdings hauptsächlich über CYP3A. In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration.

Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann in dieser CYP2D6-armen Population notwendig sein, wenn andere CYP3A-Inhibitoren, wie z. B. Clarithromycin gleichzeitig vorhanden sind.

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 und um das 7-fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, sollte der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann. 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 Gabe von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

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

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für das 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 CYP3A und/oder Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für das Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxinserumspiegel. Erhöhte Digoxinserumspiegel 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 erhalten, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Die kombinierte orale Gabe von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin an HIV-infizierte Erwachsene kann zu verringerten Steady-State-Konzentrationen von Zidovudin führen.

Da man davon ausgeht, dass diese Interaktion auf einer Interferenz von Clarithromycin mit dem gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin beruht, kann diese größtenteils durch eine Staffelung der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin umgangen werden, indem man zwischen beiden Medikationen ein 4-Stunden-Intervall erlaubt. Diese Wechselwirkungen scheinen bei HIV-infizierten Kindern, die eine Clarithromycin Suspension und Zidovudin oder Dideoxyinosin erhalten, nicht aufzutreten. Diese Wechselwirkungen sind bei intravenösen Infusionen von Clarithromycin eher unwahrscheinlich.

Phenytoin und Valproat

Zusätzlich liegen Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte zu Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln vor, deren Metabolisierung durch CYP3A nicht bekannt war (z. B. Phenytoin und Valproat). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

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 zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal 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.

Calcium-Kanal-Blocker

Aufgrund des Risikos einer Hypotonie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die gleichzeitig Clarithromycin und Calciumkanalblocker anwenden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem). Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und auch von Calciumkanalblockern können aufgrund der Wechselwirkung erhöht werden. Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil anwendeten.

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 erhalten, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen 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 zweimal täglich) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapsel, 1200 mg dreimal 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 angewendet werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Gelatine-Hartkapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem Saquinavir sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während der Schwangerschaft

ist nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Daten aus Tierstudien sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. 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.

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin während der Stillzeit ist bei Säuglingen nicht nachgewiesen. Clarithromycin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Risiko von Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung, die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor der Patient ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen unter Clarithromycin-Behandlung waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Brechreiz, Übelkeit und Beeinträchtigung des Geschmackssinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise mild in der Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein (siehe Abschnitt 4.8 b)).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patienten mit oder ohne vorausgegangenen Infektionen mit Mycobakterien beobachtet.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten stehende Tabelle stellt alle Nebenwirkungen von Clarithromycin Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen dar.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$),

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
 Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
 Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsangabe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge ihrer Bedeutung angegeben, sofern die Bedeutung untersucht wurde.

System Organ Klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis, Candidose, vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie,	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verringerter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität	Psychotische Störungen, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume, Wahn
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust, Dyskinesie, Benommenheit, Somnolenz ² , Tremor	Krampfanfälle, Verlust des Geruchssinns, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste
Herzerkrankungen			Herzstillstand, Vorhofflimmern, QT-Intervallverlängerung auf dem EKG, Extrasystole, Palpitation	„Torsade de pointes“, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilation		Blutungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Lungenembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö ² , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis, 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,	Leberversagen, hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis, Pruritus, Urtikaria	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Hautausschlag durch das Arzneimittel mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne, Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen			Steifigkeit des Bewegungsapparats	Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, erhöhter Ureaspiegel im Blut	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis am Injektionsort	Schmerzen am Injektionsort, Entzündung am Injektionsort	Asthenie	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis	abnormal Erhöhtes International Normalized Ratio, verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe

¹ siehe Abschnitt a)

² siehe Abschnitt c)

c) Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

Phlebitis am Injektionsort, Schmerzen am Injektionsort, Schmerzen an der Einstichstelle, Entzündungen am Injektionsort sind Nebenwirkungen von intravenösen Clarithromycin Darreichungsformen.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das ZNS (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen: Nebenwirkungen bei immunkomprimierten Patienten (siehe Abschnitt e)

d) Kinder und Jugendliche

Klinische Studien in Kindern von 6 Monaten bis zu 12 Jahren wurden mit Clarithromycin Suspension für Kinder durchgeführt. Deshalb sollen Kinder unter 12 Jahren mit Clarithromycin Suspension für Kinder behandelt werden. Es gibt nur unzureichende Daten für eine Dosis-Empfehlung zur Anwendung von intravenösem Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren.

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, der Typ und der Schweregrad von Nebenwirkungen in Kindern denen von Erwachsenen entspricht.

e) Andere besondere Patientengruppen

Immunkomprimierte Patienten

In AIDS und anderen immunkomprimierten Patienten, die mit einer höheren Dosis von Clarithromycin über eine längere Zeit gegen Mycobakterien Infektionen behandelt wurden, war es oft schwierig zu unterscheiden, ob die Nebenwirkungen durch die Clarithromycingabe oder durch die zugrundeliegende HIV-Infektion oder der interkurrenten Krankheit kam.

In erwachsenen Patienten waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei Patienten, die eine tägliche Dosis von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin erhielten: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörverluste, Erhöhung der Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (SGOT) und der Serum-PyruvatTransaminase (SGPT). Weitere Nebenwirkungen mit seltener Häufigkeit waren: Dyspnoe, Schläfrigkeit und trockener Mund. Die Inzidenzen sind vergleichbar für Patienten, die mit 1000 mg and 2000 mg behandelt wurden, waren jedoch 3-4-fach häufiger in Patienten, die mit einer Gesamttagesdosis von 4000 mg Clarithromycin behandelt wurden.

In diesen immunkomprimierten Patienten wurde die Beurteilung der Laborwerte durch Analyse der Werte außerhalb des gravierend abnormalen Niveaus (z.B. extrem hohe oder niedrige Grenzen) für diesen Test durchgeführt. Auf Basis dieser Kriterien hatten 2%-3% der Patienten, die täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin erhielten, ungewöhnlich erhöhte Spiegel von SGOT und SGPT und ungewöhnlich niedrige weiße Blutzell- und Blutplättchenzahl.

Eine niedrige Prozentzahl der Patienten dieser beiden Dosisgruppen zeigte außerdem einen erhöhten Blut-Harnstoff-Stickstoff Wert. Leicht erhöhte Inzidenz für ungewöhnliche Werte wurden in Patienten, die 4000 mg täglich erhielten, für alle Parameter, außer der weißen Blutzellzahl, gefunden.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es deuten Berichte darauf hin, dass bei Aufnahme von großen Mengen Clarithromycin mit der Entstehung gastrointestinaler Symptome zu rechnen ist. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und Hypoxämie.

Eine Überdosis begleitende Nebenwirkungen sind durch Magenspülung und unterstützende Maßnahmen zu behandeln. Wie bei anderen Makroliden wird nicht erwartet, dass die Clarithromycin-Serumkonzentrationen durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nennenswert beeinflusst werden.

Im Fall einer Überdosis soll die Infusion von Clarithromycin sofort abgebrochen und alle geeigneten supportiven Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide

ATC-Code: J01FA09

Wirkungsweise

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Derivat von Erythromycin. Sein Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms von empfindlichen Erregern und unterdrückt die Proteinsynthese. Es ist hochaktiv gegen eine große Anzahl von aeroben und anaeroben gram-positiven und gram-negativen Organismen. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Clarithromycin ist im allgemeinen 2-fach niedriger als die MHK von Erythromycin.

Eine antibakterielle Wirkung kommt auch dem 14-Hydroxy-Metaboliten von Clarithromycin zu. Die MHK-Werte dieses Metaboliten sind gegenüber den MHK-

Werten der Stammsubstanz entweder gleich oder um den Faktor 2 höher. Dies gilt nicht für *Haemophilus influenzae*, denn hierbei ist der 14-Hydroxy-Metabolit doppelt so aktiv wie die Stammverbindung.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Makrolid-Antibiotika beruht auf einer Veränderung der Zielstruktur für das Antibiotikum oder basiert auf Modifikationen und/oder aktivem Efflux des Antibiotikums.

Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt werden, und ist dabei induziert oder konstitutiv aktiv. Makrolid-resistente Bakterien generieren Enzyme welche die Adeninreste der ribosomalen RNA methylieren und so zu einer Inhibierung der Antibiotikabindung an das Ribosom führen. Makrolid-resistente Organismen sind im allgemeinen kreuzresistent zu Linkosamiden und Streptogramin B aufgrund der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle.

Clarithromycin ist ebenfalls ein starker Induktor diese Enzyms. Außerdem haben Makrolide eine starke bakteriostatische Wirkung aufgrund der Hemmung der Peptidyl-Transferase der Ribosomen.

Eine vollständige Kreuzresistenz besteht zwischen Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin.

Methycillin-resistent Staphylokokken und der Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* sind resistent gegenüber Makroliden wie Clarithromycin.

Grenzwerte

Entsprechend der CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) von 2003 wurden die Grenzwerte für Clarithromycin wie folgt festgelegt:

- *Staphylococcus* spp.: sensibel $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, resistent $\geq 8 \mu\text{g/ml}$
- *Haemophilus* spp.: sensibel $\leq 8 \mu\text{g/ml}$
- *Streptococcus* spp. einschließlich *S. pneumoniae*: sensibel $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$; resistent $\geq 1 \mu\text{g/ml}$

Entsprechend der EUCAST wurden die Grenzwerte für Clarithromycin wie folgt festgelegt:

- *Haemophilus influenzae*: sensibel $\leq 1 \text{ mg/L}$, resistent $> 32 \text{ mg/L}$
- *Haemophilus parainfluenzae*: sensibel $\leq 1 \text{ mg/L}$, resistent $> 32 \text{ mg/L}$
- *Moraxella catarrhalis*: sensibel $\leq 0,25 \text{ mg/L}$, resistent $> 0,5 \text{ mg/L}$
- *Staphylococcus aureus*, einschließlich MRSA and MSSA: sensibel $\leq 1 \text{ mg/L}$, resistent $> 1 \text{ mg/L}$
- *Streptococcus pneumoniae*: sensibel $\leq 0,25 \text{ mg/L}$, resistent $> 0,5 \text{ mg/L}$
- *Streptococcus pyogenes*: sensibel $\leq 0,25 \text{ mg/L}$, resistent $> 0,5 \text{ mg/L}$

Empfindlichkeit

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 in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Empfindliche Mikroorganismen
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Streptococcus</i> Gruppe A <i>Streptococcus</i> Gruppe B <i>Streptococcus</i> Gruppe C, F,G <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Legionella</i> spp.
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>
<i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp., außer <i>C. difficile</i> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-sensibel <i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i>
Von Natur aus resistente Mikroorganismen
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Enterococcus</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-resistent oder Erythromycin-resistent
<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

* Hinweise zur Resistenz, siehe Resistenzmechanismen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Der mikrobiologisch aktive Metabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin wird durch die First-Pass-Verstoffwechslung gebildet, was die niedrigere Bioverfügbarkeit nach intravenöser Gabe bestätigt. Nach intravenöser Gabe erreichen die Blutspiegel von Clarithromycin Werte oberhalb der MHK_{90} der natürlichen Pathogene und die Spiegel von 14-Hydroxy-Clarithromycin liegen oberhalb der Konzentrationen für wichtige Pathogene, wie zum Beispiel *H. influenzae*.

Verteilung

Clarithromycin tritt rasch in verschiedene Körpergewebe und -flüssigkeiten über mit einem Verteilungsvolumen von 200 bis 400 Liter. Es konnte gezeigt werden, dass die Gewebekonzentrationen in manchen Geweben gegenüber der Konzentration des zirkulierenden Wirkstoffs um ein Mehrfaches erhöht waren. Erhöhte Spiegel wurden in der Lunge und den Tonsillen gefunden. Clarithromycin penetriert auch die Magenschleimhaut. In therapeutischen Konzentrationen liegt Clarithromycin zu 80% an Plasmaproteine gebunden vor.

Biotransformation und Eliminierung

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

Ein einer Einzeldosis-Studie, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, wurde Clarithromycin intravenös in Dosen von 75, 125, 250 oder 500 mg in 100 ml Infusionsvolumen über 30 Minuten und 500, 750 oder 1000 mg in 250 ml Infusionsvolumen über 60 Minuten gegeben. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) des Arzneimittels betrug 5,16 $\mu\text{g/ml}$ nach Gabe von 500 mg bis zu 9,4 $\mu\text{g/ml}$ nach Gabe der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion). Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) des Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin reichte von 0,66 $\mu\text{g/ml}$ nach Gabe von 500 mg bis zu 1,06 $\mu\text{g/ml}$ nach Gabe der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion).

In der Endphase war die Plasma Halbwertszeit von Clarithromycin dosisabhängig und reichte von 3,5 Stunden nach der 500 mg Dosis bis zu 4,5 Stunden nach der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion). Die berechnete Plasma-Halbwertszeit des Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin zeigte ein gewisse Dosisabhängigkeit bei höheren Dosen und reichte von 7,3 Stunden nach der 500 mg bis zu 9,3 Stunden nach der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion).

Die durchschnittliche AUC (area under the curve) zeigte einen leicht nicht-linearen dosisabhängigen Anstieg für das Arzneimittel von 22,29h. $\mu\text{g/ml}$ nach der 500 mg Dosis bis zu 53,26h. $\mu\text{g/ml}$ nach der 1000 mg Dosis. Für den Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin reichte diese von 8,16 h. $\mu\text{g/ml}$ nach der 500 mg Dosis bis zu 14,76h. $\mu\text{g/ml}$ nach der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion).

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz

In einer Studie wurden gesunde Probanden mit einer Gruppe von Personen mit Leberinsuffizienz verglichen, die mit 2 x täglich 250 mg Clarithromycin für 2 Tage und einer Einzeldosis 250 mg am dritten Tag behandelt wurden. Die Serumkonzentration im Steady-State und die systemische Clearance von Clarithromycin war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Konzentration im Steady-State des Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin hingegen war in der Gruppe mit Leberfunktionsstörungen jedoch signifikant niedriger. Die verringerte metabolische Clearance des eigentlichen Arzneimittels durch 14-OH Hydroxylierung wurde partiell ausgeglichen durch einen Anstieg der renalen Clearance des Arzneimittels, so dass es zu vergleichbaren Spiegeln im Steady-State des ursprünglichen Arzneimittels zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Leberfunktionsstörungen kam. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Dosisanpassung in Patienten mit leichten bis schweren Leberfunktionsstörungen bei normaler Nierenfunktion nicht nötig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zeigte sich, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies war die Leber Zielorgan toxischer Wirkungen; bei Hunden und Affen waren Läsionen in der Leber nach einer Behandlung von 14 Tagen nachweisbar. Jedoch waren die toxischen Dosen beim Tier eindeutig höher als die beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Bei Ratten, die mit 150 mg/kg/d Clarithromycin behandelt wurden, zeigten sich kardiovaskuläre Missbildungen.

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

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass Clarithromycin in maternaltoxischen Dosen beim Kaninchen und beim Affen zu erhöhten Raten von Fehlgeburten führt. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Bei Mäusen traten bei der 70-fachen klinischen Dosierung Gaumenspalten auf (Häufigkeit 3 – 30 %).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Clarithromycin Hikma darf nur mit den in Abschnitt 6.6 empfohlenen Lösungen verdünnt werden. Kompatibilitäten mit anderen intravenösen Verdünnungslösungen wurden nicht untersucht.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution: bei Lagerung unter 25°C ist die Lösung innerhalb von 24 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2°C -8°C) innerhalb von 48 Stunden zu verbrauchen.

Verdünnung

nach Rekonstitution: bei Lagerung unter 25°C ist die fertige Lösung innerhalb von 6 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2°C -8°C) innerhalb von 48 Stunden zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Im Originalkarton aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ II Glas-Durchstechflaschen, Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminium flipp-off Kappen

Packungsgrößen: 1 und 10 Durchstechflasche(n)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte Lösung muss vor der Anwendung auf Ausfällungen und Verfärbungen visuell überprüft werden. Sollte das Aussehen der Lösung sich verändert haben oder das Behältnis beschädigt sein, ist die Lösung zu verwerfen. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Nur zur Einmalentnahme.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist wie folgt herzustellen:

1. Rekonstitution:

Zu Herstellung der Stammlösung geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die 500 mg Durchstechflasche. Verwenden Sie nur steriles Wasser für Injektionszwecke, da andere Verdünnungslösungen während der Rekonstitution Präzipitationen auslösen können. Verwenden Sie keine Verdünnungslösungen mit Konservierungsmitteln oder anorganischen Salzen.

Hinweis: Wenn die Lösung wie oben beschrieben hergestellt wird, hat die entstandene Lösung einen effektiven antimikrobiellen Schutz; 1 ml enthält 50 mg Clarithromycin.

Die rekonstituierte Lösung soll bei Lagerung unter 25°C innerhalb von 24 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2°C -8°C) innerhalb von 48 Stunden verbraucht werden.

2. Verdünnung nach Rekonstitution:

Die rekonstituierte Lösung (500 mg in 10 ml Wasser für Injektionszwecke) wird vor der Anwendung zu mindestens 250 ml einer der folgenden Verdünnungslösungen gegeben:

5% Glucose in Ringer-Laktat-Lösung
5% Glucose
Ringer-Lakat-Lösung
5% Glucose in 0,3% Natriumchlorid-Lösung
5% Glucose in 0,45% Natriumchlorid-Lösung
0,9% Natriumchlorid

Diese fertige Lösung muss bei Lagerung unter 25°C innerhalb von 6 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2°C -8°C) innerhalb von 48 Stunden verbraucht werden.

Verabreichen Sie keine Chemikalien- oder andere Arzneimittel-Lösungen, die Clarithromycin enthalten, wenn vorher die physikalische und chemische Stabilität nicht bestimmt wurde.

Nichtverwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den lokalen Anforderungen entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A – 8B
Fervença
2705 – 906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

87314.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.03.2013 /30.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig