



## Clarithromycin HEC-Pharm 250 mg Filmtabletten

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin HEC-Pharm 250 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer oder fast weißer, kapselförmiger Filmtablette mit der Prägung „S21“ auf der einen Seite, während die andere Seite leer ist. Die Filmtablette ist 14 x 6,5 mm groß.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Streptokokken-Pharyngitis
- Akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnose)
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnose)
- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene bakterielle Pneumonie
- Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen (z. B. Impetigo, Erysipel, Erythrasma)
- In adäquater Kombination mit den entsprechenden antibakteriellen Therapieschemata und einem geeigneten Ulkus-Therapeutikum zur Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit Ulzera, die durch *H. pylori* verursacht wurden (siehe Abschnitt 4.2). Diese Indikation ist nur auf Erwachsene beschränkt.

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Dosierung von Clarithromycin HEC-Pharm hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und ist in jedem Fall vom Arzt festzulegen.

##### *Erwachsene*

- Standarddosierung: Die übliche Dosis beträgt 250 mg Clarithromycin zweimal täglich (morgens und abends).
- Hochdosierte Behandlung (schwere Infektionen): Die Dosis kann bei schweren Infektionen auf zweimal täglich 500 mg Clarithromycin erhöht werden.

### *Jugendliche ab 12 Jahren*

Wie bei Erwachsenen.

### *Kinder unter 12 Jahren*

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

### *Eradikation von Helicobacter pylori bei Erwachsenen*

Für die Kombinationsbehandlung von *H. pylori*-Infektionen sind die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* zu beachten.

### *Ältere Patienten*

Wie bei Erwachsenen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei der Verabreichung von Clarithromycin an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Außer bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist normalerweise keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn eine Anpassung erforderlich ist, sollte die tägliche Gesamtdosis auf die Hälfte, z. B. 250 mg einmal täglich, oder bei schweren Infektionen auf 250 mg zweimal täglich, reduziert werden. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung eine Dauer von 14 Tagen nicht überschreiten.

### *Dauer der Behandlung*

Die Dauer der Behandlung mit Clarithromycin hängt vom klinischen Zustand des Patienten und von der Art und Schwere der Infektion ab. In jedem Fall sollte die Dauer der Therapie vom Arzt festgelegt werden.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6-14 Tage.
- Die Therapie sollte nach Abklingen der Symptome mindestens 2 Tage weitergeführt werden.
- Bei Infektionen durch  $\beta$ -hämolisierende Streptokokken sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen wie rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis vorzubeugen.

### Art der Anwendung

Die Filmtablette sollte mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden.

Clarithromycin HEC-Pharm kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5):

- Ergotamin, Dihydroergotamin
- Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin
- Colchicin
- Ticagrelor oder Ranolazin
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), die hauptsächlich über CYP3A4 (Lovastatin oder Simvastatin) metabolisiert werden
- Arzneimittel, die Torsade de Pointes verursachen können (z. B.) Mizolastin, Dronedaron, Ivabradin).

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

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

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

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

Bei der Entscheidung für Clarithromycin zur Behandlung eines bestimmten Patienten sollte die Angemessenheit der Verwendung eines Makrolid-Antibiotikums, basierend auf einer angemessenen Diagnose berücksichtigt werden, um die bakterielle Ätiologie der Infektion in den zugelassenen Indikationen und die Prävalenz von Resistenzen gegen Clarithromycin oder andere Makrolide zu ermitteln. In Regionen mit hoher Inzidenz von Erythromycin A-resistenten Erregern ist es besonders wichtig, die Entwicklung des Empfindlichkeitsmusters gegen Clarithromycin und andere Antibiotika zu berücksichtigen. In einigen europäischen Ländern wurden, wie für andere Makrolide auch, hohe Resistenzraten von *Streptococcus pneumoniae* gegen Clarithromycin berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Dies muss bei der Behandlung von durch *Streptococcus pneumoniae* verursachten Infektionen beachtet werden.

Bei bakterieller Pharyngitis wird die Verwendung von Clarithromycin nur in Fällen empfohlen, in denen die Erstlinientherapie mit  $\beta$ -Lactamen nicht möglich ist.

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

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

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Deshalb ist bei Verabreichung dieses Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit der entsprechenden Vorsicht vorzugehen.

Fälle von tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8) wurden berichtet. Manche Patienten leiden möglicherweise bereits an einer Lebererkrankung oder haben andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung (z. B. Anorexie, Ikterus, dunkel verfärbter Urin, Pruritus, druckempfindlicher Bauch) entwickeln.

Im Zusammenhang mit nahezu allen Antibiotika, einschließlich Makroliden, ist über pseudomembranöse Kolitis berichtet worden, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann. *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei der Anwendung mit fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Clarithromycin, berichtet und kann mit Schweregraden von mildem Durchfall bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Flora des Dickdarms und kann zu vermehrtem Wachstum von *C. difficile* führen. CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die nach der Anwendung von Antibiotika Diarrhö entwickeln. Dabei ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, da Berichte vorliegen, dass CDAD auch noch bis zu zwei Monate nach der Verabreichung des antibakteriellen Wirkstoffes auftreten kann. Daher sollte unabhängig von der Indikation ein Absetzen der Clarithromycin-Therapie in Betracht gezogen werden. Es sollte eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt und eine adäquate Behandlung eingeleitet werden. Die Anwendung von Antiperistaltika ist zu vermeiden.

Es liegen Berichte nach Markteinführung über eine Colchicintoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Clarithromycin vor, die speziell bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftrat. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

##### Verlängerung des QT-Intervalls

Bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, wurde eine Verlängerung der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls mit dem Risiko Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes zu entwickeln, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Da folgende Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (einschließlich Torsade de pointes) führen können, sollte Clarithromycin bei den folgenden Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Erregungsleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die eine Verlängerung des

- QT-Intervalls hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5)
- Die Verabreichung von Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Terfenadin zusammen mit Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Clarithromycin darf bei Patienten mit kongenitaler oder bekannter erworbener QT-Verlängerung oder mit ventrikulärer Arrhythmie in der Vorgeschichte nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

**Leichte bis mittelschwere Haut- und Weichteilinfektionen:** Diese Infektionen werden häufig durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegenüber Makroliden sein können. Daher ist es wichtig, dass Sensitivitätstests durchgeführt werden.

In Fällen, in denen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika nicht verwendet werden können (z. B. Allergien), können andere Antibiotika wie Clindamycin das Mittel der ersten Wahl sein. Derzeit sollten Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen, die z. B. durch *Corynebacterium minutissimum* verursacht werden (Erythrasma), Akne vulgaris und Erysipel sowie in Situationen, in denen eine Behandlung mit Penicillin nicht verwendet werden kann, berücksichtigt werden.

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

**Wechselwirkungen mit CYP3A4 induzierenden Arzneimitteln:**

Falls eine Clarithromycin-Therapie bei Patienten indiziert ist, die mit CYP3A4-Induktoren behandelt werden, hat die Behandlung mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

**HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine):** Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin mit anderen Statinen verordnet wird. Bei Patienten, die Clarithromycin und Statine einnahmen, wurde Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. In Situationen, in denen die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, empfiehlt es sich, die niedrigste zugelassene Dosis des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines Statins, das nicht über CYP3A metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

Es sollte auch die Möglichkeit von Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-haltigen Arzneimitteln sowie Lincomycin und Clindamycin in Betracht gezogen werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung folgender Wirkstoffe ist aufgrund möglicher schwerer Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

- **Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin**

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

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

- **Ergotamin, Dihydroergotamin**

Postmarketingberichte zeigen, dass die Co-Medikation von Clarithromycin und Ergotaminen oder Dihydroergotaminen mit einer akuten Ergot-Toxizität verbunden ist, die durch Vasospasmus, Ischämie der Extremitäten und anderen Geweben einschließlich des zentralen Nervensystems charakterisiert ist. Die Co-Medikation von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- **Colchicin**

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und den Effluxtransporter, P-Glykoprotein (Pgp). Clarithromycin und andere Makrolide hemmen bekanntermaßen CYP3A und Pgp. Bei kombinierter Verabreichung mit Clarithromycin kann die Colchicin-Exposition zunehmen, was zu einer Zunahme seiner Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf führen kann, vor allem bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, die auch einen P-Glykoprotein-Inhibitor oder einen starken CYP3A-Inhibitor verwenden.

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

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

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

- **Arzneimittel, die Torsade de Pointes verursachen können (d. h. Mizolastin, Dronedaron, Ivabradin)**

Arzneimittel, die Torsade de Pointes auslösen, wie Mizolastin, Dronedaron und Ivabradin sind aufgrund des potenziellen Risikos für Proarrhythmie kontraindiziert.

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Arzneimittel, die CYP3A induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Clarithromycinmetabolismus induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Spiegel von Clarithromycin und damit zu einer Wirkungsverminderung führen. Des Weiteren kann es notwendig sein, die Plasmaspiegel der CYP3A-Induktoren, welche mittels CYP3A-Hemmung durch Clarithromycin erhöht sein könnten, zu überwachen (siehe auch die relevanten Produktinformationen der verabreichten CYP3A-Hemmer).

Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin resultiert – durch den Anstieg des Rifabutins und die Senkung des Clarithromycinspiegels – in einem erhöhten Uveitisrisiko.

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

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

Starke Cytochrom-P-450-Induktoren wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können den Clarithromycinmetabolismus beschleunigen und dadurch den Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, während jener von 14-OH-Clarithromycin (ein mikrobiell wirksamer Metabolit) ansteigt. Da die mikrobiellen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin unterschiedlich gegenüber verschiedenen Bakterien sind, könnte der beabsichtigte therapeutische Effekt während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

#### Etravirin

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

#### Fluconazol

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

#### Orale Antikoagulanzen

Gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Warfarin kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin erhöhen. In vielen Berichten wurde die verstärkte Wirkung oraler Antikoagulanzen bei Patienten mit der Behandlung von antibakteriellen Substanzen, einschließlich Makroliden, beschrieben. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß des durch Makrolide verursachten Anstiegs des INR-Wertes (International normalised Ratio) schwierig abzuschätzen ist. Eine häufigere

INR-Überwachung bei Patienten mit oraler Antikoagulation während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Makroliden ist anzuraten.

#### Ritonavir

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

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

#### Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

##### CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin, einem bekannten CYP3A-Hemmer, und einem Arzneimittel, das primär durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit erhöhten Wirkstoffkonzentrationen verbunden sein, die therapeutischen Effekte und Nebenwirkungen der Co-Medikation könnten verstärkt oder verlängert werden. Clarithromycin sollte bei Patienten, die andere CYP3A-Substrate erhalten, mit Vorsicht angewendet werden, besonders wenn die

CYP3A-Substrate eine enge therapeutische Breite (z. B. Carbamazepin) besitzen und/oder hauptsächlich über dieses Enzym metabolisiert werden.

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

Die folgenden Wirkstoffe oder Stoffklassen sind dafür bekannt oder lassen vermuten, dass sie über dasselbe CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Mutterkorn-Alkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Wirkstoffe, die über einen ähnlichen Mechanismus mittels anderer Isozyme innerhalb des CYP450-Systems interagieren, sind Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

#### Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika und/oder Insulin kann zu einer ausgeprägten Hypoglykämie führen. Bei bestimmten blutzuckersenkenden Wirkstoffen wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon kann die Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin eine Rolle spielen und bei gleichzeitiger Anwendung Hypoglykämien verursachen. Es wird eine sorgfältige Kontrolle der Glukosewerte im Blut empfohlen.

#### Antiarrhythmika

Die Postmarketing-Überwachung berichtet über Torsade de Pointes, die bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Chinidin oder Disopyramid aufgetreten sind. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin mit diesen Wirkstoffen sollten EKGs bzgl.

QTc-Verlängerung überwacht werden. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid sollten während der Behandlung mit Clarithromycin überwacht werden.

#### Omeprazol

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

#### Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Diese Phosphodiesterase-Hemmer werden ganz oder teilweise durch CYP3A metabolisiert, wobei CYP3A durch gleichzeitig verabreichtes Clarithromycin gehemmt werden kann.

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil führt vermutlich zu einer erhöhten Exposition gegenüber diesen Phosphodiesterase-Hemmern. Eine Dosisreduktion von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

#### Theophyllin, Carbamazepin

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

#### Tolterodin

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

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

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

ist (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

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

#### Andere Arzneimittel-Wechselwirkungen

##### Digoxin

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

##### Zidovudin

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

##### Phenytoin und Valproat

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

#### Bidirektionale Arzneimittel-Wechselwirkungen

##### Atazanavir

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

##### Kalziumkanalblocker

Vorsicht ist geboten in Bezug auf die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Kalziumkanalblockern, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem), da ein Risiko für Hypotonie besteht. Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und den Kalziumkanalblockern können durch die Wechselwirkung zunehmen. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

##### Itraconazol

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



### Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind CYP3A-Substrate und -Hemmer und es liegen Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung vor. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2-mal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapsel, 1.200 mg 3-mal täglich) an 12 gesunde Probanden resultierte in Steady-State-AUC- und  $C_{max}$ -Werten von Saquinavir, die um 177 % bzw. 187 % höher waren als unter alleiniger Gabe von Saquinavir.

Die Werte für die AUC und  $C_{max}$  von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als unter alleiniger Gabe von Clarithromycin. Werden beide Arzneimittel für eine begrenzte Zeit in den untersuchten Dosierungen und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen, ist keine Dosisanpassung notwendig. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatine kapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Hartgelatine kapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die unter Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir zu beobachten sind. Wird Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

### Verapamil

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

Clarithromycin zeigt keine Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### ***a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

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

### b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

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

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis <sup>1</sup> , Candidiasis, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektionen <sup>3</sup> , Vaginalinfektio- n	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozythämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems <sup>5</sup>			Anaphylaktoide Reaktion <sup>1</sup> , Überempfindlichk eit	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Anorexie, verminderter Appetit	Hypoglykämie <sup>6</sup>
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst, Nervosität <sup>3</sup> , Kreischen <sup>3</sup>	Psychotische Störung, Verwirrtheits-zustände, Depersonalisation, Depression, Verwirrtheit, Halluzination, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen , Geschmacksver- änderung	Bewusstlosigkeit <sup>1</sup> , Dyskinesie <sup>1</sup> , Schwindelgefühl, Somnolenz <sup>7</sup> , Zittern	Krämpfe, Geschmacksverlust, Parosmie, Anosmie, Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Hörbeeinträchtigu ng, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankunge n			Herzstillstand <sup>1</sup> , Vorhofflimmern <sup>1</sup> , QT-Verlängerung im Elektrokardio- gramm <sup>8</sup> , Extrasystolen <sup>1</sup> , Palpitationen	Torsade de Pointes <sup>8</sup> , Ventrikuläre Tachykardie <sup>8</sup> , Kammerflimmern
Gefäßerkrankung en		Vasodilatation <sup>1</sup>		Blutung <sup>9</sup>

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma <sup>1</sup> , Nasenbluten <sup>2</sup> , Lungenembolie <sup>1</sup>	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall <sup>10</sup> , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Oesophagitis <sup>1</sup> , gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gastritis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, aufgetriebenes Abdomen <sup>4</sup> , Verstopfung, Mundtrockenheit, Ruktuation, Blähungen,	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Zahnverfärbungen <sup>13</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen		Auffällige Ergebnisse in Leberfunktions-tests	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase <sup>4</sup>	Leberversagen <sup>11</sup> , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Hautausschlag <sup>3</sup>	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom <sup>5</sup> , toxische epidermale Nekrolyse <sup>5</sup> , Arzneimittel-ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe <sup>3</sup> , Muskuloskeletale Steifheit <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,12</sup> , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Anstieg des Kreatinins im Blut <sup>1</sup> , Anstieg des Blut-Harnstoffs <sup>1</sup>	Niereninsuffizienz, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle <sup>1</sup>	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Entzündung der Injektionsstelle <sup>1</sup>	U <sup>4</sup> , Pyrexie <sup>3</sup> , Asthenie, Schmerzen in der Brust <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Müdigkeit <sup>4</sup>	

Untersuchungen			Abnormales Albumin-Globulin-Verhältnis <sup>1</sup> , Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut <sup>4</sup> , Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut <sup>4</sup>	Anstieg der International Normalised Ratio <sup>9</sup> , verlängerte Prothrombinzeit <sup>9</sup> , abnorme Urinfärbung
----------------	--	--	---	--

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

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

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

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

<sup>5, 8, 10, 11, 12</sup> Siehe Abschnitt 4.8 a

<sup>6, 7, 9</sup> Siehe Abschnitt 4.8 c

<sup>13</sup> Zahnverfärbungen sind in der Regel durch eine professionelle Zahnreinigung reversibel.

### **c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

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

In sehr seltenen Fällen wurde über Leberversagen mit letalem Ausgang berichtet, was meist mit einer schweren Grundkrankheit und/oder einer Begleitmedikation in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhö sollte besonders beachtet werden, da bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, über eine durch *Clostridium difficile* induzierte Diarrhö (CDAD) berichtet wurde, deren Schweregrad von leichter Diarrhö bis zur letalen Colitis reichen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Auftreten von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse, sollte die Clarithromycintherapie sofort abgebrochen und eine geeignete Notfallbehandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wie unter anderen Makroliden wurde unter Clarithromycin in seltenen Fällen über QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und *Torsade-de-Pointes*-Tachykardie berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Das Auftreten einer pseudomembranösen Colitis, deren Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen kann, wurde nahezu bei allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet. Deshalb ist diese Diagnose unbedingt in Erwägung zu ziehen, wenn bei Patienten nach der Anwendung von Antibiotika Durchfälle auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin vor allem bei älteren Patienten und/oder Patienten mit Niereninsuffizienz über eine Colchicin-intoxikation berichtet, darunter auch Fälle mit letalem Ausgang (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es liegen Berichte zu seltenen Fällen mit Hypoglykämie vor; bei einigen Patienten trat diese unter gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin auf (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Warfarin besteht ein Risiko für schwere Blutungen und eine signifikante Erhöhung der INR (International Normalized Ratio) und der Thromboplastinzeit. Es wird empfohlen, INR und Thromboplastinzeit während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und oralen Antikoagulanzen häufig zu kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

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

#### **d) Kinder und Jugendliche**

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

#### **e) Andere besondere Patientengruppen**

##### *Immungeschwächte Patienten*

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

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

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

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome einer Intoxikation

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

### Therapie einer Intoxikation

Es gibt kein spezifisches Antidot für die Behandlung einer Überdosierung. Die Serumspiegel von Clarithromycin können nicht durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse verringert werden.

Die bei einer Überdosis auftretenden Nebenwirkungen sollten mit Magenspülung und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Derivat von Erythromycin A. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die ribosomale 50-S-Untereinheit empfindlicher Bakterien und hemmt die Proteinbiosynthese. Es ist höchst wirksam gegen eine breite Palette aerober und anaerober grampositiver und gramnegativer Organismen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Clarithromycin liegen im Allgemeinen um den Faktor zwei niedriger als die MHK von Erythromycin.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin besitzt ebenfalls eine antimikrobielle Aktivität. Die MHK dieses Metaboliten entsprechen entweder der MHK der Ausgangssubstanz oder liegen um den Faktor zwei höher, außer für *H. influenzae*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit eine zweimal höhere Aktivität aufweist als der Ausgangsstoff.

#### PK/PD-Verhältnis

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

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

#### Resistenzmechanismus

Resistenzmechanismen gegen Makrolidantibiotika beruhen auf Veränderungen der Bindungsstelle des Antibiotikums oder der Antibiotikamodifikation und/oder dem aktiven Efflux des Antibiotikums. Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt oder induziert werden oder ist bereits vorhanden. Bakterien, die gegenüber Makroliden resistent sind, produzieren Enzyme, die zu einer Methylierung des Rest-Adenins der ribosomalen RNA führen und somit die Bindung des Antibiotikums an das Ribosom verhindern. Makrolid-resistente Erreger sind aufgrund der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle im Allgemeinen kreuzresistent gegen Lincosamide und Streptogramin B. Clarithromycin zählt auch zu den starken Induktoren dieses Enzyms. Zusätzlich verfügen Makrolide über bakteriostatische Eigenschaften, indem sie die Peptidyltransferase der Ribosomen hemmen.

Es besteht eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin, Erythromycin und Azithromycin. Methicillin-resistente Staphylokokken und Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* sind resistent gegen Makrolide wie Clarithromycin.

#### Breakpoints (Grenzwerte)

Für Clarithromycin wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2010-04-27 (V 1.1) folgende Grenzwerte festgelegt, um empfindliche von resistenten Keimen zu unterscheiden

Spezies-bezogene Breakpoints für Clarithromycin <sup>B,C</sup>		
Pathogene	Sensibel ≤ (mg/l)	Resistent > (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas</i> spp.	-	-
<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-
<i>Streptococcus</i> Gruppen A, B, C, G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> D	0,25	0,5
Andere <i>Streptococci</i>	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-

Gram-positive Anaerobier (außer <i>Clostridium difficile</i> )	-	-
Gram-negative Anaerobier	-	-
Nicht-Spezies-bezogene Breakpoints A	IE	IE

A. Nicht speziesspezifische Grenzwerte wurden in erster Linie auf der Basis von pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Daten ermittelt und sind von der MHK-Verteilung spezifischer Spezies unabhängig. Sie sind nur zur Verwendung für in der Tabelle oder den Fußnoten nicht genannte Spezies. Allerdings sind die pharmakodynamischen Daten für die Berechnung der Nicht-speziesspezifischen Grenzwerte für Makrolide, Lincosamine und Streptogramine nicht robust, daher IE. B. Erythromycin kann verwendet werden, um die Sensibilität der aufgeführten Bakterien gegenüber anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin) zu bestimmen. C. Clarithromycin wird zur Eradikation von *H. pylori* (MHK  $\leq 0,25$  mg/l für Wildtyp-Isolate) verwendet. D. Die Korrelation zwischen *H. influenzae* Makrolid-MHKs und den klinischen Ergebnissen ist schwach. Daher wurden die Breakpoints für Makrolide und verwandte Antibiotika so festgelegt, dass der *H. influenzae* Wildtyp als intermediär eingestuft wird. IE – Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass die fragliche Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit dem Arzneimittel ist.

Clarithromycin wird für die Eradikation von *H. pylori* verwendet; die minimale Hemmkonzentration (MHK)  $\leq 0,25$   $\mu$ g/ml, wurde durch das Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) als Sensibilitäts-Breakpoint festgelegt.

#### Empfindlichkeit

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

<b>Häufig empfindliche Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus</i> Gruppe F
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobier</b>
<i>Clostridium</i> spp. außer <i>C. difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Clamydophilapsitacci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium</i> spp.
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen problematisch sein können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich und Methicillin-resistent <sup>+</sup> )
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Streptococcus</i> Gruppe A*, B, C, G
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>*+</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>§</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>
<b>Anaerobier</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Von Natur aus resistente Organismen</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>

Acinetobacter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
<b>Anaerobier</b>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

- #  $\geq 10\%$  Resistenzen in mindestens einem Land der Europäischen Union  
\* Spezies gegen Wirksamkeit wurde in klinischen Untersuchungen (falls sensibel) nachgewiesen  
+ Spezies, für die eine hohe Resistenzrate (d. h.  $> 50\%$ ) in einer oder mehreren Regionen oder Ländern der EU beobachtet wurde  
§ Die Breakpoints für Makrolide und verwandte Antibiotika wurden so festgelegt, dass der  
*H. influenzae* Wildtyp als intermediär eingestuft wird.

#### Weitere Angaben

Die Empfindlichkeit und Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus* spp. gegen Clarithromycin kann durch Testung von Erythromycin vorhergesagt werden.

Die meisten klinischen Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien weisen darauf hin, dass mit einer Dosis von zweimal täglich Clarithromycin 500 mg mit anderen Antibiotika wie Amoxicillin oder Metronidazol und z. B. Omeprazol (in entsprechender Dosierung) für 7 Tage bei Patienten mit gastroduodenalen Ulzera eine *H. pylori* Eradikationsrate  $> 80\%$  erzielt wird. Wie erwartet, wurden bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn mit Metronidazol-resistenten *H. pylori* Isolaten infiziert waren, signifikant niedrigere Eradikationsraten beobachtet. Deshalb sollten bei der Wahl eines geeigneten Kombinationsregimes für die *H. pylori* Eradikation die lokalen Daten über die Prävalenz von Resistenzen und lokale Therapierichtlinien berücksichtigt werden. Des Weiteren sollte bei Patienten, bei denen die Infektion anhält, die mögliche Entwicklung einer Sekundärresistenz (bei Patienten mit primär empfindlichen Stämmen) gegen ein Antibiotikum bei den Überlegungen für ein weiteres Behandlungsregime berücksichtigt werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Clarithromycin wird schnell und gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert – primär im Jejunum – aber unterliegt nach Einnahme einem erheblichen First-Pass-Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250-mg Clarithromycin-Tablette beträgt ca. 50 %. Nahrung verzögert die Resorption geringfügig, hat aber keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit. Deshalb können Clarithromycin-Tabletten unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Aufgrund seiner chemischen Struktur (6-O-Methylerythromycin) ist Clarithromycin ziemlich resistent gegen den Abbau durch Magensäure. Bei Erwachsenen wurden nach Einnahme von zweimal 250 mg Clarithromycin täglich maximale Plasmaspiegel von 1-2 µg/ml Clarithromycin beobachtet. Nach Einnahme von zweimal 500 mg Clarithromycin täglich betrug der maximale Plasmaspiegel 2,8 µg/ml.

Nach Einnahme von zweimal 250 mg Clarithromycin täglich erreichte der mikrobiologisch aktive 4-Hydroxy-Metabolit einen maximalen Plasmaspiegel von 0,6 µg/ml. Nach zwei Tagen wird Steady-State erreicht.

### Verteilung

Clarithromycin dringt schnell in die unterschiedlichen Kompartimente ein, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200 – 400 Litern. Clarithromycin erreicht in einigen Geweben Konzentrationen, die um ein Mehrfaches höher sind als zirkulierende Wirkstoffkonzentrationen. Erhöhte Spiegel wurden in den Tonsillen und im Lungengewebe gefunden. Clarithromycin penetriert auch in den Magenschleim.

Clarithromycin ist bei therapeutischen Spiegeln zu ca. 80 % an Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird durch das Cytochrom P450-System rasch und umfassend in der Leber metabolisiert. Der Metabolismus umfasst hauptsächlich N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifische Hydroxylierung an Position C 14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin verläuft aufgrund der Sättigung des Lebermetabolismus bei hohen Dosierungen nicht linear. Die Eliminationshalbwertszeit erhöht sich von 2-4 Stunden nach zweimal täglicher Verabreichung von Clarithromycin 250 mg bis zu 5 Stunden bei zweimal täglicher Verabreichung von Clarithromycin 500 mg. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 5 – 6 Stunden nach Verabreichung von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich.



Nach oraler Verabreichung von radioaktivem Clarithromycin werden 70–80 % der Radioaktivität in den Faeces gefunden. Ca. 20-30 % des Clarithromycins wird als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden. Dieser Anteil erhöht sich bei höherer Dosis. Bei Niereninsuffizienz erhöht sich der Clarithromycin-Spiegel im Plasma, wenn die Dosis nicht verringert wird.

Die Gesamtplasma-Clearance wurde auf ca. 700 ml/min geschätzt mit einer renalen Clearance von ca. 170 ml/min.

#### Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen: Eine eingeschränkte Nierenfunktion führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten.

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

In 4-wöchigen Tierstudien wurde gezeigt, dass die Toxizität von Clarithromycin abhängig von der Dosis und der Dauer der Behandlung ist. In allen Arten wurden die ersten Toxizitätszeichen in der Leber beobachtet, wobei bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen Läsionen auftraten. Die systemischen Expositionsspiegel, die diese Toxizität auslösen, sind nicht genau bekannt, die toxischen Dosierungen (300 mg/kg/Tag) lagen aber deutlich höher als die für die Humananwendung empfohlenen therapeutischen Dosierungen. Andere betroffene Gewebe waren Magen, Thymus und andere Lymphgewebe sowie die Nieren. Bei beinahe therapeutischen Dosen kam es nur bei Hunden zu Bindehautinjektion und Tränenfluss. Bei einer Dosis von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen Hornhauttrübung und/oder -Ödeme.

In *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien zeigte Clarithromycin keine Genotoxizität.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass die Verabreichung von Clarithromycin in einer Dosierung von 2-mal der klinischen Dosis bei Kaninchen (IV) und 10-mal der klinischen Dosis bei Affen (p.o.) zu einer erhöhten Inzidenz spontaner Aborte führten. Diese Dosierungen gingen mit toxischen Wirkungen beim Muttertier einher. Bei Studien an Ratten wurden keine Embryotoxizität oder Teratogenität nachgewiesen. Jedoch wurden in zwei Studien an Ratten, die Dosen von 150 mg/kg/d erhielten, kardiovaskuläre Fehlbildungen beobachtet.

Bei Mäusen traten bei Dosen, die über 70 × über den klinischen Dosen lagen, in unterschiedlicher Inzidenz (3–30 %) Gaumenspalten auf.

Clarithromycin wurde in der Milch laktierender Tiere nachgewiesen.

In 3 Tage alten Mäusen und Ratten betrug die LD<sub>50</sub> etwa die Hälfte im Vergleich zu adulten Tieren. Jungtiere zeigten ähnliche Toxizitätsprofile wie erwachsene Tiere, obwohl eine verstärkte Nephrotoxizität in neonatalen Ratten in einigen Studien berichtet wurde. Bei Jungtieren wurde eine geringe Abnahme der Zahl an Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten nachgewiesen. Clarithromycin wurde nicht auf Karzinogenität getestet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern:*

Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon (K29/32)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### *Filmüberzug:*

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Blisterpackungen (undurchsichtige, weiße PVC/PVdC/ALU-Blisterpackung) in Packungen zu 6, 10, 12, 14, 15, 16, 20 und 24 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

95198.00.00

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

13.12.2016

### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2019

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig