Clarithromycin 1A Pharma 500 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 10,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, längliche und konvexe Filmtabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin ist indiziert bei Infektionen, die durch Clarithromycin - empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Infektionen im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich

wie z.B. Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis. Bei Otitis liegen bis jetzt keine Erfahrungen vor.

Infektionen der Atemwege

wie z.B. akute und chronische Bronchitis, Bronchopneumonie, Pneumonie, sog. atypische Lungenentzündung (Mykoplasmen - Pneumonie), soweit die Schwere des Zustandes nicht eine parenterale Therapie erfordert.

Infektionen der Haut

wie z.B. Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose, Wundinfektion.

Eradikation Helicobacter pylori

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

Clarithromycin 1A Pharma-Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Clarithromycin ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und muss in jedem Fall vom Arzt festgelegt werden.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen morgens und abends je 250 mg Clarithromycin. Je nach Schweregrad der Infektionen kann die Tagesdosis auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden.

Die empfohlene Dosis für Patienten mit mykobakteriellen Infektionen ist 500 mg zweimal täglich.

Elimination von Helicobacter pylori bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Während einer Eradikationstherapie kann Clarithromycin bei Patienten mit Magen-Darm- Geschwüren infolge einer H. pylori-Infektion in einer Dosis von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin in Kombination mit Amoxicillin und Omeprazol gegeben werden.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen darf ab einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min nur die Hälfte der Standarddosis verabreicht werden. Die Gesamtdosis darf 250 mg/Tag nicht überschreiten. Bei schweren Infektionen kann eine Dosis bis zu 2 x 250 mg/Tag verabreicht werden. Die Behandlungsdauer darf bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist bei normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig. Da jedoch diese Substanz vorwiegend über die Leber eliminiert wird, müssen Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion gut überwacht werden und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen nicht mit Clarithromycin behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder unter 12 Jahren

Clarithromycin Tabletten sind für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet. Kinder unter 12 Jahren dürfen daher nur Suspensionen (Granulat für orale Suspension) einnehmen.

Klinische Studien wurden bei Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren mit einer pädiatrischen Suspension zum Einnehmen durchgeführt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Clarithromycin 1A Pharma - Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer mit Clarithromycin ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und muss in

jedem Fall vom Arzt festgelegt werden.
- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage.
- Nach Abklingen der Krankheitserscheinungen soll die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden Bei Streptococcus pyogenes-(beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A) Infektionen muss die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen.
- Die Kombinationstherapie zur Eradikation einer H. pylori-Infektion muss über mindestens 7 Tage fortgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Clarithromycin darf nicht zusammen mit Mutterkornalkaloiden (z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) verabreicht werden, da dies zu einer Mutterkornvergiftung führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneistoffe ist kontraindiziert:
- Cisaprid, Pimozid, Terfenadin und Astemizol. Bei Patienten, die gleichzeitig eines dieser Arzneimittel und Clarithromycin erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-, Pimozid-Terfenadin- und Astemizol-Spiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen (siehe Abschnitt 4.5). Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls (angeboren oder beschrieben erworben) in der Vorgeschichte oder ventrikulärer Arrhythmie, einschließlich Torsade de pointes, verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Clarithromycin darf aufgrund des Risikos einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, nicht gleichzeitig mit den HMG-CoA Reduktase Hemmern (Statinen, die stark durch CYP3A4 metabolisiert werden) Lovastatin oder Simvastatin eingenommen werden. Eine Behandlung mit diesen Wirkstoffen muss während der Behandlung mit Clarithromycin unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Clarithromycin darf bei Patienten mit Hypokaliämie nicht angewendet werden (Gefahr einer Verlängerung des QT-Intervalls, siehe Abschnitt 4.4).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an einer schweren Leberfunktionsstörung in Kombination mit Nierenfunktionsstörungen leiden.
- Clarithromycin darf nicht gemeinsam mit Colchicin verabreicht werden. Dies gilt auch für alle anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Clarithromycin darf, speziell in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vom Arzt verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.6).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Clarithromycin Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verordnet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurden Fälle von schweren Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten hatten bereits eine Lebererkrankung in ihrer Vorgeschichte oder nahmen gleichzeitig hepatotoxische Arzneimittel ein. Wenn Symptome einer Lebererkrankung, wie Appetitlosigkeit, Gelbsucht, Verfärbung des Urins, Juckreiz oder eine verstärkte Schmerzempfindung im Abdomen auftreten, sind die Patienten anzuweisen, die Behandlung abzubrechen und einen Arzt zu konsultieren.

Bei Patienten mit einer moderaten oder schweren Nierenschädigung bzw. Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht angebracht und eine Reduzierung der Dosis von Clarithromycin in Abhängigkeit vom Schweregrad der Insuffizienz ist vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion stets in Betracht gezogen werden.

Die Therapie von H. pylori Infektionen mit Antimikrobia, einschließlich Clarithromycin, kann zur Selektion von resistenten Organismen führen.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid- Antibiotika (wie z.B. Erythromycin) sowie Clindamycin und Lincomycin ist zu achten.

Bei Patienten, die überempfindlich gegenüber Lincomycin oder Clindamycin sind, kann auch eine Überempfindlichkeit gegenüber Clarithromycin vorliegen. Deshalb ist bei der Verordnung von Clarithromycin für solche Patienten Vorsicht geboten.

Die längerfristige oder wiederholte Anwendung von Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, kann zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien und Pilze führen. Tritt eine Superinfektion auf, muss eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Fälle von leichter bis hin zu lebensbedrohlicher pseudomembranöser Kolitis wurden bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Makroliden, berichtet. Bei der Anwendung von nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, wurde von Clostridium difficile assoziierten Durchfällen (CDAD) berichtet. Die Ausprägung reichte von leichter Diarrhoe bis hin zu fataler Kolitis. Deshalb ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen es während oder nach der Anwendung des Antibiotikums zu Durchfällen kommt. Die Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Flora des Kolon, was zu einer Überwucherung mit Clostridium difficile führen kann. Da von CDAD bis zu zwei Monate nach der Gabe von Antibiotika berichtet wurde, muss die medizinische Vorgeschichte sorgfältig überprüft werden. Das Präparat ist unabhängig

von der Indikation abzusetzen. Es müssen mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Verlängerung des QT-Intervalls:

Bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, wurden Verlängerungen der kardialen Repolarisation und des QT-Intervalls beobachtet, was ein Risiko der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und Torsade de pointes mit sich bringt (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen also zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen (einschließlich Torsade de pointes) führen können, muss Clarithromycin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden;

- Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie
- Patienten mit Elektrolytstörungen wie Hypomagnesiämie. Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3)
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel anwenden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5)
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Cisaprid, Pimozid, Terfenadin oder Astemizol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)
- Clarithromycin darf bei Patienten mit angeborener oder beschriebener erworbener Verlängerung des QT-Intervalls oder einer ventrikulären Arrhythmie in der Krankengeschichte nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3)

Eine Exazerbation oder Verschlimmerung einer bestehenden Myasthenia gravis ist möglich.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.5. und 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Clarithromycin inhibiert CYP3A4, und eine gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die zu einem großen Teil durch dieses Enzym metabolisiert werden (Triazolobenzodiazepine, wie z.B. Triazolam und Midazolam), ist auf Situationen zu beschränken, in denen diese Anwendung klar indiziert ist (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Verabreichung ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Arzneimitteln, besonders mit Aminoglykosiden, darf nur mit Vorsicht erfolgen. Eine besondere Überwachung des Gehör- und Gleichgewichtssinns während und nach der Behandlung ist erforderlich.

Pneumonie: Im Hinblick auf die Resistenz von Streptococcus pneumoniae gegen Makrolide, ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird, wenn Clarithromycin zur Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie verschrieben wird. Im Falle einer ambulant erworbenen Pneumonie muss Clarithromycin in Kombination mit anderen geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Haut- und Weichteilinfektionen von leichter bis mittlerer Schwere: Diese Infektionen werden meistens von Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes verursacht, wobei beide Erreger resistent gegen Makrolide sein können. Daher ist es wichtig, dass ein Empfindlichkeitstest durchgeführt wird. In Fällen, in denen Betalaktam-Antibiotika nicht verabreicht werden können (z.B. bei Allergie), sind andere Antibiotika, wie z.B. Clindamycin das Mittel der Wahl. Derzeit erscheinen Makrolide zur Behandlung von einigen Haut- und Unterhautzellgewebeerkrankungen geeignet, welche durch Corynebacterium minutissimum hervorgerufen werden (Erythrasma), Akne vulgaris und Erysipel, und in Situationen wenn Penicillin nicht angewendet werden kann.

Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion, wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, DRESS und Purpura Schönlein-Henoch muss die Therapie mit Clarithromycin sofort abgebrochen und eine entsprechende Behandlung begonnen werden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimittel, welche das Cytochrom CYP3A4 Enzym induzieren muss Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren (Statine):

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Verschreibung von Clarithromycin gemeinsam mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten.

Wie bei anderen Makrolid-Antibiotika wurde bei Clarithromycin von einem Anstieg der Konzentration der HMG-CoA-Inhibitoren berichtet (siehe Abschnitt 4.5), da diese Statine in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden, und sich durch die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin deren Plasmakonzentration erhöht. Selten wurde von Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die gleichzeitig diese Arzneimittel einnahmen. Patienten müssen auf Anzeichen einer Myopathie sorgfältig überwacht werden. Es wurde von einer Rhabdomyolyse bei Patienten berichtet, die Clarithromycin gemeinsam mit Statinen einnahmen. Daher müssen diese, wenn eine gemeinsame Verabreichung mit Clarithromycin nicht zu vermeiden ist, in der niedrigst möglichen Dosis eingenommen werden. Eine Anpassung der Statin-Dosis oder die Anwendung eines Statins, welches nicht über CYP3A metabolisiert wird (z.B. Fluvastatin oder Pravastatin) sind in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika / Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie zum Beispiel Sulfonylharnstoffe, Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon) / Insulin kann eine signifikante Hypoglykämie verursachen. Eine sorgfältige Glukoseüberwachung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Orale Antikoagulantien: Wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Warfarin verabreicht wird besteht das Risiko einer schweren Hämorrhagie und einer signifikanten Erhöhung der international normierten Ratio (INR) sowie der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Daher müssen bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.

Laktoseintoleranz

Jede Tablette enthält 7,2 (250 mg Filmtablette) bzw. 10,8 mg (500 mg Filmtablette) Lactose- Monohydrat.
Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Einnahme der folgenden Arzneimittel ist auf Grund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Bei Patienten, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Plasmaspiegel berichtet. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, sowie Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen.
Ähnliche Effekte wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid erhielten (siehe Abschnitt 4.3).
Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, wodurch es zu höheren Terfenadin-Spiegeln kommt. Dadurch kann es zu Herzrhythmusstörungen wie einer QT-Verlängerung, einer ventrikulären Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsade de pointes kommen (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Probanden resultierte die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Terfenadin in einer 2- bis 3-fachen Erhöhung der Serumspiegel des Säuremetaboliten von Terfenadin. Dadurch kam es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, welche aber keine erkennbaren, klinischen Symptome zur Folge hatte. Gleichartige Wirkungen konnten bei der gleichzeitigen Anwendung von Astemizol und Makroliden beobachtet werden.

Mutterkornalkaloide (z. B. Ergotamin/Dihydroergotamin)

Post-Marketing Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Vergiftung (Ergotismus), charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist.
Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Lovastatin und Simvastatin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Ausmaß über CYP3A4 metabolisiert werden und die gleichzeitige Anwendung mit Clarithromycin die Plasmakonzentration der Statine erhöht, wodurch das Risiko für eine Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, erhöht ist. Es gibt Berichte einer Rhabdomyolyse bei Patienten, die Clarithromycin gleichzeitig mit diesen Statinen erhalten haben. Wenn die Behandlung mit Clarithromycin nicht verhindert werden kann, muss während der Clarithromycin-Behandlung die Lovastatin/Simvastatin-Therapie ausgesetzt werden.

Colchicin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Colchicin oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Colchicin ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P- Glykoprotein (PGP). Clarithromycin und andere Makrolide hemmen bekannterweise CYP3A und PGP. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer erhöhten Colchicin-Exposition führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ticagrelor oder Ranolazin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Arzneimittel die Induktoren der CYP3A sind (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin beschleunigen. Dies kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln und folglich zu einer verringerten Wirkung führen. Weiters kann es notwendig sein die Plasmaspiegel der CYP3A-Induktoren regelmäßig zu kontrollieren, da diese aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Clarithromycin erhöht sein können (siehe Fachinformation des verabreichten CYP3A4-Induktors). Die gleichzeitige Gabe von Rifabutin und Clarithromycin resultierte in einem erhöhten Rifabutin- Plasmaspiegel und einem erniedrigten Clarithromycin-Plasmaspiegel gemeinsam mit einem erhöhten Risiko eine Uveitis zu erleiden.

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 Metabolisierung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts - 14(R)-Hydroxyclarithromycin - erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14 (R)-Hydroxyclarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, kann der erwünschte Therapieerfolg durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Etravirin

Die Clarithromycin-Exposition war durch Etravirin erniedrigt; dennoch waren die Konzentrationen des aktiven Metaboliten – 14-OH-Clarithromycin - erhöht. Da 14-OH- Clarithromycin gegen den Mycobakterium-Avium-Komplex (MAC) eine verringerte Wirkung hat, kann die gesamte Wirksamkeit gegen diesen Erreger verändert sein. In der Behandlung von MAC sind daher Alternativen zu Clarithromycin in Betracht zu ziehen.

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-Konzentration (c_{min}) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC (area under the curve) um 33% bzw. 18%. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14 (R)-Hydroxyclarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Ritonavir

Eine Pharmakokinetikstudie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von 200 mg Ritonavir 3 mal täglich und 500 mg Clarithromycin 2 mal täglich den Metabolismus von Clarithromycin deutlich hemmt. Dadurch erhöhen sich die C_{max} von Clarithromycin um 31%, die C_{min} um 182% und die AUC um 77%. Es wurde eine totale Hemmung von 14-OH-Clarithromycin festgestellt.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig.

Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) muss die Dosierung von Clarithromycin um 50% reduziert werden.

Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <30ml/min muss die Dosierung von Clarithromycin um 75% verringert werden.

Höhere Dosen als 1g Clarithromycin pro Tag dürfen nicht mit Ritonavir gleichzeitig verabreicht werden.

Ähnliche Dosisanpassungen müssen bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion vorgenommen werden, bei denen Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit anderen HIV Proteaseinhibitoren einschließlich Atazanavir und Saquinavir (siehe Abschnitt bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen) verabreicht wird.

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittelstoffwechsel hemmt, daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimittel, die bekannterweise CYP3A Substrate sind, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann.

Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z.B. Carbamazepin) aufweist und/oder das Substrat sehr stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei der gleichzeitigen Einnahme eines der nachfolgenden Arzneimittel mit Clarithromycin muss die Dosierung oder das Dosierungsschema dieser Arzneimittel angepasst werden oder, wenn möglich, eine engmaschige Überwachung der Serumkonzentrationen des primär durch CYP3A4 metabolisierten Arzneimittels vorgenommen werden.

Für die folgenden Arzneistoffe oder Arzneistoffklassen ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie über das selbe Isoenzym der CYP3A metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Mutterkornalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, siehe Abschnitt 4.4), atypische Antipsychotika (wie z. B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Diese Liste ist nicht exhaustiv. Arzneistoffe, welche durch ähnliche Mechanismen aber durch andere Isoezyme innerhalb des Cytochrom P450 Systems interagieren sind Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Torsade de Pointes nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln müssen Elektrokardiogramme auf eine QT- Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebeglei-

tende Überwachung der Serumkonzentrationen von Chinidin und Disopyramid wird empfohlen.

Diopyramid

Es gibt Post Marketing Berichte über Hypoglykämie bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Diopyramid. Daher müssen bei der gleichzeitigen Verabreichung dieser beiden Wirkstoffe die Blutglukosespiegel überwacht werden.

Orale Antidiabetika / Insulin

Bei der gleichzeitigen Anwendung von bestimmten hypoglykämischen Arzneimitteln wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon kann es aufgrund der möglichen Hemmung von CYP3A4 durch Clarithromycin zu einer Hypoglykämie kommen. Eine Überwachung der Glukosespiegel ist empfohlen.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) an gesunde Probanden verabreicht. Die steady-state Plasmakonzentration von Omeprazol war durch die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin erhöht (C_{max}, AUC_{0-24} und $t_{1/2}$ stiegen um 30%, 89% und 34%). Der mittlere 24 Stunden gastrische pH-Wert betrug 5,2, wenn Omeprazol allein verabreicht wurde und 5,7 wenn Omeprazol und Clarithromycin gemeinsam verabreicht wurden.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 sowie 4.5). Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Clarithromycin mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten. In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Statinen nicht zu vermeiden ist, müssen die Statine in der niedrigst möglichen Dosierung verabreicht werden. Die Verwendung eines Statins, das nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (z.B. Fluvastatin oder Pravastatin) muss in Betracht gezogen werden. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin)

In Einzelfällen kann es bei kombinierter Gabe von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien zur Wirkungsverstärkung bis hin zu toxischen Effekten dieser Arzneimittel kommen.

Die International normalized ratio (INR) oder Prothrombinzeit (Quickwert) muss bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sildenafil, Tadalafil und 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 und Carbamazepin

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten einen mäßigen, aber statistisch signifikanten Anstieg ($p \leq 0,05$) der Theophyllin- oder Carbamazepinspiegel, wenn einer dieser Wirkstoffe gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht wurde. Gegebenenfalls muss eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung für Tolterodin erfolgt über das 2D6 Isoenzym des Cytochrom-P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung hauptsächlich über CYP3A. In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann bei schwachen CYP2D6 Metabolisierern bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg 2 mal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache nach intravenöser Gabe und um das 7-fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin muss vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, muss 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 Wechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Aprepitant, Eletriptan, Halofantrin und Ziprasidon

Es liegen keine in-vivo Daten von Menschen vor, die eine Wechselwirkung von Clarithromycin mit den folgenden Arzneimitteln beschreiben: Aprepitant, Eletriptan, Halofantrine und Ziprasidon. In-vitro Daten weisen aber darauf hin, dass diese Arzneimittel CYP3A-Substrate sind, daher ist zur Vorsicht geraten, wenn diese gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden.

Eletriptan darf nicht gleichzeitig mit CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin verabreicht werden.

Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol

Es gibt Spontanmeldungen oder veröffentlichte Berichte über CYP-3A-mediierte Interaktionen von Clarithromycin mit Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol.

Sonstige Interaktionen

Aminoglykoside

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

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen PGP. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, kann die Hemmung von PGP durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxinserumspiegel führen. 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 muss bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und Zidovudin wurden bei HIV infizierten Erwachsenen verminderte steady-state Zidovudin-Konzentration nachgewiesen.

Da Clarithromycin anscheinend die Aufnahme des gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin hemmt, muss bei diesen Patienten eine um vier Stunden versetze Einnahme eingehalten werden, um diese Interaktion zu vermeiden. Diese Interaktion scheint bei HIV infizierten Kindern, die eine Clarithromycin Suspension gleichzeitig mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, nicht aufzutreten.

Diese Interaktion ist nach intravenöser Gabe von Clarithromycin unwahrscheinlich.

Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen oder Publikationen über Interaktionen mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Substanzen, welche nicht über CYP3A verstoffwechselt werden, nämlich Phenytoin und Valproat.

Serumspiegelbestimmungen werden für diese Präparate empfohlen, wenn diese gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden. Erhöhte Konzentrationen wurden berichtet.

Bidirektionale Pharmakokinetikinteraktionen

Atazanavir

Clarithromycin und Atazanavir sind sowohl Substrate als auch Inhibitoren von CYP3A und zeigen eine bidirektionale Pharmakokinetikinteraktion. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 mal täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 mal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70% igen Reduktion der 14(R)- Hydroxyclarithromycinexposition, 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) muss die Clarithromycindosis um 50% reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30ml/min muss die Clarithromycindosis um 75% reduziert werden und eine geeignete Darreichungsform verwendet werden. Höhere Dosen als 1g Clarithromycin pro Tag dürfen nicht mit Proteaseinhibitoren gleichzeitig verabreicht werden.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Pharmakokinetikinteraktion: Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte.

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

Calciumkanalhemmer(z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem)

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Calciumkanalhemmern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) ist aufgrund des Risikos einer Hypotension Vorsicht geboten. Die Plasmakonzentrationen von sowohl von Clarithromycin als auch der Kalziumkanalhemmer kann durch diese Wechselwirkung erhöht sein. Hypotension, bradykarde Arrythmien und Laktatazidose wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil erhalten haben.

Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin und Cyclosporin oder Tacrolimus führt zu einem mehr als zweifachen Anstieg der C_{min}-Spiegel sowohl von Cyclosporin als auch von Tacrolimus. Vergleichbare Effekte werden auch für Sirolimus erwartet. Zu Beginn einer Behandlung mit Clarithromycin bei Patienten, die bereits eines dieser Immunsuppressiva einnehmen, müssen die Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus streng überwacht und die Dosis wie erforderlich reduziert werden. Wenn die Be-

handlung mit Clarithromycin bei diesen Patienten unterbrochen wird, ist wiederum eine strenge Überwachung der Plasmaspiegel von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erforderlich, um die Dosis anzupassen.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Pharmakokinetikinteraktion.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapsel, 1200 mg 3 x täglich) an 12 gesunden Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady-State (AUC) und maximalen Konzentrationen (C_{max}) von Saquinavir, die 177% bzw. 187% höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir.

Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40% höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin.

Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln.

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 (siehe oberen Abschnitt, Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin in der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit konnte nicht belegt werden. Daten über die Anwendung von Clarithromycin im ersten Trimester bei mehr als 200 Schwangeren ergaben keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte oder unerwünschte Auswirkungen auf die Gesundheit des Neugeborenen. Daten einer begrenzten Anzahl von Schwangeren, die im ersten Trimester mit Clarithromycin behandelt wurden, zeigen ein möglicherweise erhöhtes Fehlgeburtsrisiko. Derzeit stehen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Basierend auf unterschiedlichen Daten aus Tierstudien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen, kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung während der Schwangerschaft ist daher ohne eine vorhergehende Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung von Clarithromycin während der Stillzeit wurde nicht untersucht. Clarithromycin und seine aktiven Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb kann es bei gestillten Säuglingen zu Diarrhö und Pilzinfektionen der Schleimhäute kommen, so dass das Stillen möglicherweise unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung muss bedacht werden. Der Nutzen der Behandlung für die Mutter muss gegen das potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

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

Es liegen keine Daten über Auswirkungen von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen vor. Vor der Entscheidung ob ein Patient Auto fahren oder Maschinen bedienen kann, muss die Möglichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit und Desorientierung in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Clarithromycin Therapie bei Erwachsenen und Kindern sind Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksveränderungen. Diese Nebenwirkungen sind für gewöhnlich mild in ihrer Verlaufsform und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil für Makrolidantibiotika überein (siehe Tabelle Abschnitt 4.8).

In der Häufigkeit der gastrointestinalen Beschwerden gab es zwischen Patienten mit und ohne vorher vorhandener Mykobakterien-Infektion während klinischen Studien keinen signifikanten Unterschied.

b) Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle listet Nebenwirkungen von Clarithromycin aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung auf.

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen, die zumindest wahrscheinlich mit Clarithromycin in Verbindung gebracht werden können, nach Organklassen geordnet und wie folgt definiert:

Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100, <1/10
Gelegentlich: ≥1/1000, <1/100
Selten: ≥1/10000, <1/1000
Sehr selten: <1/10000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	***Sehr häufig (≥1/10)***	***Häufig (≥1/100 bis < 1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)***	***Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Kandidose, pustulöser Hautausschlag, Rhinitis, Gastroenteritis, Vaginalinfektion,	Pseudomembranöse Kolitis[3], CDAD[3], Erysipel, Erythrasma, Mundsoor
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie[1], Eosinophilie[1], hypochrome Anämie, Anämie, Störungen der weißen Blutzellen	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter/gesteigerter Appetit, Hyperchlorämie, Hyperurikämie, Hypokalziämie	Hypoglykämie[3]
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstgefühl, Nervosität, Schläfrigkeit	psychotische Störung, Verwirrtheit[3], Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, abnormale Träume, Psychosen
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen[2]	Benommenheit, Somnolenz[3], Tremor	Konvulsionen, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Augenerkrankungen			Konjunktivitis, Sehstörungen	
Erkrankungen der Ohren und des Labyrinths			Vertigo, Hörstörungen, Tinnitus	Taubheit, Hörverlust
Herzerkrankungen			QT-Verlängerung im EKG[3], Herzrasen, Palpitationen	Torsade de pointes[3], ventrikuläre Tachykardie[3] Kammerflimmern,
Gefäßerkrankungen				Hämorrhagie[3]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Rhinitis, Asthma, Dyspnoe, Lungenerkrankungen	

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe[2], Erbrechen[2], Dyspepsie, Übelkeit[2], Abdominalschmerzen[2]	Gastritis, Stomatitis, Glossitis, Bauchblähungen[1], Obstipation, Mundtrockenheit, Flatulenz, Aufstoßen, gastrointestinale Blutungen	Akute Pankreatitis, Verfärbungen der Zunge, Verfärbungen der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormaler Leberfunktionstest	Hyperbilirubinämie, Cholestase[1], Hepatitis[1], Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Erhöhung der Aspartat- Aminotransferase, Erhöhung der γ- Glutamyltransferase[1]	Leberversagen[2], hepatozellulärer Ikterus, cholestatische Gelbsucht, Parenchymikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose,	Juckreiz, Urtikaria, trockene Haut, Ekzem	Stevens-Johnson Syndrom[3], toxisch epidermale Nekrolyse[3], Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen	Rhabdomyolyse[3], Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Albuminurie, Hämaturie, Pyurie	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Ausfluss aus dem Genitalbereich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Malaise[1], Asthenie, Thoraxschmerzen, Gesichtsödem, Schmerz, Durst, Brustschmerzen[1], Schüttelfrost[1], Müdigkeit[1]	
Untersuchungen			Erhöhung der alkalischen Phosphatase[1], Erhöhung des Blutkreatinins, Erhöhung der Blutlaktatdehydrogenase[1]	Erhöhung der INR[3], Verlängerung der Prothrombinzeit[3], veränderte Farbe des Urins

1 Nebenwirkungen berichtet nur für Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung
2 siehe Abschnitt a)
3 siehe Abschnitt c)

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In seltenen Fällen wurde von Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet, welches aber immer mit schwerwiegenden Grunderkrankungen und/oder Begleitmedikamenten assoziiert war (siehe Abschnitt 4.4).
Aufmerksam sein muss man beim Auftreten von Diarrhoe, da Clostridium difficile assoziierte Diarrhoe

(CDAD) bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet wurde. Die Ausprägung reicht von leichter Diarrhoe bis hin zu schwerwiegender Kolitis (siehe Abschnitt 4.4).
Im Falle einer schwerwiegenden akuten Überempfindlichkeitsreaktion, wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson Syndrom und toxisch, epidermale Nekrolyse muss die Clarithromycin- Therapie sofort abgebrochen und eine entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Wie auch bei anderen Makroliden wurde bei der Gabe von Clarithromycin von einer Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Tachykardie und Torsade de pointes in seltenen Fällen berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Eine längere oder wiederholte Anwendung von Clarithromycin kann, so wie andere Antibiotika auch, Superinfektionen mit resistenten Keimen begünstigen. In solchen Fällen ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.
Mit fast allen Antibiotika einschließlich Clarithromycin wurden Fälle von leichter bis lebensbedrohlicher pseudomembranöser Kolitis berichtet. Darum ist bei Patienten mit anhaltenden Durchfällen nach Antibiotikagabe an diese Diagnose zu denken (siehe Abschnitt 4.4).
In einigen Fällen die über das Auftreten von Rhabdomyolyse berichteten, wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, besonders bei älteren Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 4.4).
Es gibt seltene Fälle von Hypoglykämien wenn Clarithromycin gleichzeitig mit oralen Antidiabetika oder Insulin verabreicht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Es gibt Post-Marketing-Berichte über das Auftreten von Interaktionen das ZNS betreffend (z.B. Schläfrigkeit, Verwirrtheit) wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Triazolam verabreicht wird. Diese Patienten müssen dahingehend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).
Bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin und Warfarin besteht die Gefahr von schweren Hämorrhagien und signifikanten Erhöhungen des INR sowie der Prothrombinzeit. Daher müssen INR und Prothrombinzeiten dieser Patienten während der Dauer der gleichzeitigen Medikation von Clarithromycin und Warfarin regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

d) Pädiatrische Population

Klinische Studien wurden bei Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren mit einer pädiatrischen Suspension zum Einnehmen durchgeführt. Kinder unter 12 Jahren dürfen daher nur Suspensionen (Granulat für orale Suspension) einnehmen.
Es wird angenommen, dass die Nebenwirkung nach Art, Häufigkeit und Schwere bei Kindern gleich sind wie bei Erwachsenen.

e) Andere besondere Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten

Bei AIDS- und anderen immunsupprimierten Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit höheren Dosen von Clarithromycin gegen eine Mykobakterien-Infektion 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.
Bei erwachsenen Patienten die täglich mit 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderungen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Hautausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen und erhöhte Werte der Serum-Glutamat- Oxalacetat-Transaminase (SGOT) sowie der Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weniger häufig auftretende Nebenwirkungen waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Häufigkeit, mit der die einzelnen Nebenwirkungen auftraten, waren bei Patienten die mit 1000 mg täglich und solchen die mit 2000 mg täglich behandelt wurden vergleichbar, erhöhte sich jedoch auf das 3 bis 4-fache bei Patienten die täglich mit 4000 mg Clarithromycin behandelt wurden.
Bei immunsupprimierten Patienten wurden für bestimmte Tests Auswertungen der Laborwerte gemacht, indem die Werte analysiert wurden, die außerhalb des üblichen Bereichs lagen (also extrem hohe oder extrem niedrige Werte).Basierend darauf wurden bei 2 bis 3% der Patienten die mit 1000 mg oder 2000 mg täglich behandelt wurden, sehr hohe SGOT- und SGPT-Werte, sehr niedrige Leukozyten- und Thrombozytenwerte festgestellt. Ein kleinerer Prozentsatz dieser Patienten hatten zusätzlich erhöhte Harnstoff- und Stickstoff-Werte. Etwas höhere Abweichungen für alle Parameter mit Ausnahme der Leukozyten, wurden bei Patienten festgestellt die täglich 4000 mg erhielten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien

Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Aus Berichten geht hervor, dass bei Einnahme großer Mengen von Clarithromycin mit dem Auftreten gastrointestinaler Symptome gerechnet werden muss. Überdosierungssymptome können mit dem Nebenwirkungsprofil weitgehend übereinstimmen. Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Anamnese nahm 8 Gramm Clarithromycin ein und zeigte danach eine veränderte mentale Verfassung, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Behandlung einer Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Clarithromycin-Serumspiegel können, wie bei anderen Makroliden, nicht durch Peritoneal- oder Hämodialyse reduziert werden.
Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten, müssen durch Magenspülung und entsprechende unterstützende Maßnahmen behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkungsweise

Clarithromycin ist ein Antibiotikum aus der Reihe der Makrolid-Antibiotika. Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.
Clarithromycin zeigt eine hohe Wirksamkeit in vitro- und in vivo, sowohl gegen Referenzbakterien wie auch gegen klinische Isolate. Clarithromycin wirkt abhängig vom Teststamm bakteriostatisch oder bakterizid.
Ebenfalls antibakteriell wirksam ist der beim Menschen nachgewiesene 14-Hydroxy- Metabolit des Clarithromycins, der gegen Haemophilus influenzae noch ein bis zwei MHK- Stufen aktiver ist als die Ausgangsverbindung. Je nach Art des untersuchten Teststamms demonstrieren Clarithromycin und sein Metabolit eine additive oder synergistische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15- gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. MLSB-Phänotyp).
Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.
Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLSB-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	***Sensibel***	***Resistent***
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Helicobacter pylori	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin in Frage gestellt ist, muss eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Dezember 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae $
Helicobacter pylori 1
Legionella pneumophila °
Moraxella catarrhalis
Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae °
Mycobacterium avium °
Mycobacterium chelonae °
Mycobacterium intrazellulare °
Mycobacterium kansasii °
Mycoplasma pneumoniae °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +
Streptococcus pneumoniae Ω
Andere Mikroorganismen
Mycobacterium fortuitum
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

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

1 Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50%.

Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10%.

Weitere Informationen

Die aus kontrollierten randomisierten klinischen Studien vorliegende klinische Erfahrung zeigt zumeist, dass Clarithromycin 500 mg zweimal täglich zusammen mit einem anderen Antibiotikum, wie z.B. Amoxicillin oder Metronidazol, und z.B. Omeprazol (das in den genehmigten Stärken verabreicht wird) nach 7 Tagen eine H. pylori-Eradikationsrate > 80% bei Patienten mit Gastroduodenalulzera erreicht. Wie erwartet, wurden bei Patienten mit Metronidazol-resistenten H. pylori-Isolaten in der Baseline-Bestimmung signifikant niedrigere Eradikationsraten beobachtet. Deshalb müssen bei der Wahl eines geeigneten kombinierten Behandlungsschemas zur Eradikationstherapie von H. pylori die lokale Information über die Resistenzsituation und die lokalen Therapierichtlinien Berücksichtigung finden. Darüber hinaus ist bei Patienten mit therapieresistenten Infektionen die Möglichkeit der Entwicklung einer Sekundärresistenz (bei Patienten mit primär empfindlichen Stämmen) gegen ein antimikrobielles Arzneimittel bei der Auswahl der Medikation für eine erneute Behandlung zu berücksichtigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clarithromycin wird nach oraler Gabe schnell und gleichmäßig im Gastrointestinaltrakt – primär im Jejunum – resorbiert. Durch seine chemische Struktur (6-O-Methylerythromycin) ist Clarithromycin weitgehend magensäure-unempfindlich.

Bei einer Dosierung von 2 x täglich 250 mg wurde die höchste steady-state Plasmakonzentration nach zwei bis drei Tagen festgestellt mit durchschnittlich 1 µg/ml für Clarithromycin und 0.6 µg/ml für 14-OH-Clarithromycin. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden für Clarithromycin und fünf bis sechs Stunden für 14-OH-Clarithromycin.

Bei 500 mg 2 x täglich wurde das steady-state nach fünf Tagen erreicht, wobei Clarithromycin-Serumkonzentrationen von 2,7 bis 2,9 µg/ml erreicht wurden, beziehungsweise 14-OH-Clarithromycin-Serumkonzentrationen zwischen 0,88 und 0,83 µg/ml. Die Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 4,5 und 4,8 Stunden und für 14-OH- Clarithromycin entsprechend 6,9 bis 8,7 Stunden.

Verteilung

Clarithromycin penetriert gut in die verschiedenen Gewebe. Clarithromycin erreicht in manchen Geweben Konzentrationen, die um ein Mehrfaches gegenüber dem Wirkstoffspiegel im Blutkreislauf erhöht sind. Erhöhte Spiegel wurden sowohl in den Tonsillen als auch im Lungengewebe festgestellt. Clarithromycin penetriert auch in die Magenschleimhaut.
Die Plasmaproteinbindung von Clarithromycin beträgt bei therapeutischen Konzentrationen ungefähr 70%.

Biotransformation und Elimination

Clarithromycin wird extensiv metabolisiert, und zwar vor allem über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Lactonringes. Das nicht-lineare pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin, verbunden mit der relativen Abnahme der 14-Hydroxylierung und N- Demethylierung bei höheren Dosierungen, weist darauf hin, dass der Metabolismus von Clarithromycin bei hohen Dosierungen eine Sättigung erreicht.
Während nach oraler Einzeldosis von 250 mg Clarithromycin 37,9% der verabreichten Dosis mit dem Harn und 40,2% mit den Faeces innerhalb von fünf Tagen ausgeschieden werden, so werden nach oraler Verabreichung von 1200 mg Clarithromycin im gleichen Zeitraum mit dem Harn 46,0% und mit den Faeces 29,1% eliminiert.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurden nach Gabe von 2 x täglich 500 mg Clarithromycin im Vergleich zu jüngeren Patienten höhere Clarithromycinspiegel und langsamere Ausscheidung beobachtet, sowohl für Clarithromycin als auch den 14-OH Metaboliten. Wurde allerdings die Renale-Clearance mit der Kreatin-Clearance korreliert, konnten zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede ermittelt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die zuvor erwähnten Unterschiede eher mit der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion als mit dem Alter des Patienten per se in Verbindung stehen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine signifikanten Veränderungen der Clarithromycin-Plasmaspiegel festgestellt, da die Elimination dann vermehrt renal erfolgt. Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, dass bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionseinschränkung bei normaler Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind Blutspiegelmaxima, Halbwertszeit der Elimination sowie die AUC von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin erhöht. Das Ausmaß der Erhöhung dieser Parameter hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei akuten Studien an Ratten und Mäusen war die mittlere letale Dosis größer als die höchstmögliche Verabreichungsdosis (5 g/kg).
Bei wiederholten Dosierungsstudien hing die Toxizität von der Dosis, der Behandlungsdauer und der Spezies ab. Hunde waren empfindlicher als Primaten oder Ratten. Die wesentlichen Symptome bei toxischen Dosen waren unter anderem Erbrechen, Schwäche, verminderte Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme, Speichelbildung, Dehydration und Hyperaktivität. Bei allen Spezies war die Leber bei toxischen Dosen das primäre Zielorgan.
Hepatotoxizität war bei frühzeitiger Erhöhung von Leberfunktionstests nachweisbar. Im Allgemeinen führte eine Absetzung des Medikaments wieder zu normalen oder nahezu normalen Ergebnissen. Unter den Geweben, die weniger häufig betroffen waren, befanden sich der Magen, die Thymusdrüse und andere Lymphgewebe, und die Nieren. Bei annähernd therapeutischen Dosen traten konjunktivale Injektionen / Hyperämien und Tränensekretion nur bei Hunden auf. Bei einer starken Dosis von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen Hornhauttrübungen und/oder Ödeme.
Bei Fruchtbarkeits- und Reproduktionsstudien an Ratten traten keinerlei unerwünschte Wirkungen auf. Durch Teratogenizitätsstudien an Ratten (Wistar (p.o.) und Sprague-Dawley (p.o. und i.v.)), Weißen Neuseeländer-Kaninchen und Javaneraffen konnte keine durch Clarithromycin ausgelöste Teratogenizität nachgewiesen werden. Jedoch zeigte eine weitere ähnliche Studie an Sprague-Dawley-Ratten eine geringe Inzidenz (6%) an kardiovaskulären Anomalien auf, die aufgrund spontaner Expressionen genetischer Veränderungen auftraten. Zwei Studien an Mäusen zeigten eine variable Inzidenz (3-30%) von Gaumenspalten. Bei Affen kam es zu Embryonenverlust, allerdings nur bei Dosierungsmengen, die nachweislich toxisch für die Mütter waren.
Im Rahmen von in vitro und in vivo Studien konnte das mutagene Potential von Clarithromycin nicht bewiesen werden.
Es wurde weiters über keine toxikologischen Ergebnisse berichtet, die für Patienten in den empfohlenen Dosen relevant sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

mikrokristalline Cellulose,
Magnesiumstearat,
Croscarmellose-Natrium,

Cellulosepulver,
hochdisperses Siliciumdioxid.
Tablettenüberzug:
Opadry, OY-L-28900 weiß, bestehend aus:
Lactose-Monohydrat,
Titandioxid (E 171),
Hypromellose,
Macrogol 4000.

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Clarithromycin 1A Pharma 250 mg-Filmtabletten:
PVC/Aluminium – Blisterpackungen zu 14 Filmtabletten.
Clarithromycin 1A Pharma 500 mg-Filmtabletten:
PVC/Aluminium – Blisterpackungen zu 7 und 14 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
1A Pharma GmbH,
1020 Wien,
Österreich

8. Zulassungsnummer
1–26245

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
17. Februar 2006 / 22. September 2010

10. Stand der Information
März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.