# Kloreniss 500 mg Retard-Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**
Clarithromycincitrat.
Jede Filmtablette enthält 638,8 mg Clarithromycincitrat entsprechend 500 mg Clarithromycin.
Jede Filmtablette enthält 293,2 mg Lactose.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**
Retard-Filmtablette.
Gelbe, längliche, bikonvexe Retard-Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete
Kloreniss wird zur Behandlung folgender Infektionen angewendet, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
– Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
– Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
– Akute bakterielle Sinusitis (hinreichend diagnostiziert)
– Bakterielle Pharyngitis
– Haut- und Weichteilinfektionen von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad
Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Verwendung antibakterieller Substanzen sollen berücksichtigt werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
***Erwachsene:***
Die normalerweise empfohlene Dosis von Kloreniss bei Erwachsenen ist eine 500 mg Retard-Filmtablette, die täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden soll.
Bei schwerwiegenderen Infektionen kann die Dosis auf zwei 500 mg Retard-Filmtabletten erhöht werden, die als eine Dosis täglich einzunehmen sind.
Die Dosis muss jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden.
Die Tabletten müssen unzerkaut geschluckt werden.
***Jugendliche (12 Jahre und älter):***
Wie bei Erwachsenen.
***Ältere Patienten:***
Wie bei Erwachsenen. (Im Fall einer Nierenfunktionsstörung, siehe unten und Abschnitt 4.3).
***Kinder im Alter unter 12 Jahren:***
Kloreniss in Tablettenform wird für Kinder unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 30 kg nicht empfohlen. Andere Darreichungsformen sind für diese Patienten besser geeignet. Verwenden Sie eine Clarithromycin-Suspension für Kinder.
Klinische Studien wurden durchgeführt, in denen bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren eine Clarithromycin-Suspension für Kinder verwendet wurde.
Für Kinder mit einem Körpergewicht über 30 kg gilt die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche.
***Patienten mit Nierenfunktionsstörung:***
Kloreniss sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) nicht angewendet werden. Andere Darreichungsformen wie zum Beispiel Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sollten bei dieser Patientengruppe angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
***Patienten mit Leberfunktionsstörung:***
Die Anwendung von Kloreniss wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.
***Dauer der Behandlung:***
Die Dauer der Behandlung mit Clarithromycin hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab und muss in jedem Fall vom Arzt entschieden werden.
- Üblicherweise liegt die Dauer der Behandlung zwischen 6 und 14 Tagen.
- Die Behandlung sollte nach Abklingen der Symptome mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.
- Bei Infektionen mit Streptococcus pyogenes (Gruppe A beta-hämolytischer Streptococcus) sollte die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage betragen.

### 4.3 Gegenanzeigen
Clarithromycin ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von Kloreniss.
Weil die Dosis von 500 mg täglich nicht reduziert werden kann, sind Kloreniss-Retard-Filmtabletten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min kontraindiziert.
Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da diese zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.5) führen können, sowie Ergotamin oder Dihydroergotamin, da diese zu Ergot-Toxizität führen können (siehe Abschnitt 4.5 ).
Clarithromycin sollte Patienten mit einer Vorgeschichte von Verlängerungen des QT-Intervalls oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen einschließlich Torsades de pointe (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) nicht verabreicht werden.
Wegen des Risikos einer Rhabdomyolyse sollte Clarithromycin nicht gleichzeitigt mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), Lovastatin oder Simvastatin verabreicht werden. Eine Behandlung mit diesen Arzneimitteln sollte während der Behandlung mit Clarithromycin unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Clarithromycin sollte Patienten mit einer Hypokaliämie nicht verabreicht werden (Risiko der Verlängerung des QT-Intervalls).
Clarithromycin sollte nicht bei Patienten mit schwerem Leberversagen und gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung angewendet werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Ohne eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung sollte Schwangeren Clarithromycin nicht verschrieben werden, besonders nicht während der ersten drei Schwangerschaftsmonate (siehe Abschnitt 4.6).
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).
Clarithromycin wird grundsätzlich über die Leber ausgeschieden. Daher ist bei der Verabreichung des Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Vorsicht ist auch geboten, wenn Clarithromycin Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung verabreicht wird (siehe auch Abschnitt 4.3).
Fälle von tödlich verlaufendem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8) sind bekannt. Einige Patienten hatten vielleicht eine vorbestehende Lebererkrankung oder haben vielleicht andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen. Patienten sollten die Behandlung abbrechen und einen Arzt aufsuchen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung wie z. B. Anorexie (Magersucht), Gelbsucht (Ikterus), dunkler Urin, Pruritus (Juckreiz) oder ein druckempfindliches Abdomen entwickeln.
Pseudomembranöse Kolitis (eine Darmentzündung) ist bei fast allen Antibiotika, einschließlich der Makrolide, bekannt und kann einen Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich aufweisen. Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe (CDAD) ist von der Anwendung fast aller Antibiotika bekannt, einschließlich Clarithromycin, und kann im Schweregrad von leichter Diarrhoe bis tödlicher Kolitis verlaufen. Die Behandlung mit Antibiotika verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von C. difficile führen kann. CDAD muss bei allen Patienten berücksichtigt werden, die nach Anwendung von Antibiotika eine Diarrhoe entwickeln. Eine sorgfältige Verfolgung der Krankengeschichte ist notwendig, da CDAD noch nach über zwei Monaten nach der Einnahme von Antibiotika auftreten kann. Daher sollte der Abbruch der Clarithromycin-Behandlung in Betracht gezogen werden, ungeachtet der Indikation. Mikrobielle Tests sollten durchgeführt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel zur Unterdrückung der Darmperistaltik sollten gemieden werden.
Es wurde von Exazerbationen (Verschlimmerung) der Symptome von Myasthenia gravis (schwere Muskelschwäche) bei Patienten berichtet, die mit Clarithromycin behandelt wurden.
Nach Markteinführung gab es Berichte von einer Colchicin-Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin, insbesondere bei älteren Patienten, von denen einige Fälle bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftraten. Bei einigen dieser Patienten traten Todesfälle auf (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine gleichzeitige Verabreichung von Colchicin und Clarithromycin erforderlich ist, sollten Patienten auf klinische Symptome einer Colchicin-Toxizität hin überwacht werden.
Vorsicht ist geboten bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Triazolo-Benzodiazepinen, z. B. Triazolam und Midazolam (siehe Abschnitt 4.5).
Vorsicht ist geboten bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Substanzen, besonders mit Aminoglykosiden. Die Funktionen des Gehör- und Gleichgewichtssinns sollten während und nach der Behandlung überwacht werden.
Wegen des Risikos der Verlängerung des QT-Intervalls sollte Clarithromycin bei Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße, schwerer Herzinsuffizienz, Hypomagnesiämie, Bradykardie (<50 bpm) oder bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Medikamenten, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert sind, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener Verlängerung des QT-Intervalls oder einer Krankengeschichte von ventrikulären Arrhythmien angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).
Lungenentzündung (Pneumonie): Angesichts der zunehmenden Resistenz von Streptococcus pneumoniae auf Makrolide ist es bei der Verschreibung von Clarithromycin gegen ambulant erworbene Pneumonie wichtig, dass Sensitivitätstests durchgeführt werden. Bei im Krankenhaus erworbener Lungenentzündung sollte Clarithromycin zusammen mit zusätzlichen einschlägigen Antibiotika verabreicht werden.
Haut- und Weichteilinfektionen von leichtem bis mittelschwerem Grad: Diese Infektionen werden am häufigsten durch Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes verursacht, die beide gegen Makrolide resistent sein können. Daher ist es wichtig, dass Sensitivitätstests durchgeführt werden. In Fällen, in denen keine Beta-Lactam-Antibiotika angewendet werden können (z.B. Allergie), können andere Antibiotika, wie zum Beispiel Clindamycin, das Mittel erster Wahl sein. Gegenwärtig werden Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen als wichtig angesehen, wie solche, die von Corynebacterium minutissimum (Erythrasma), Akne vulgaris und Erysipel verursacht werden, und in Situationen, in denen nicht mit Penicillin behandelt werden kann.
Im Fall schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie zum Beispiel Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica, sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgebrochen und eine angemessene Behandlung umgehend eingeleitet werden.
Clarithromycin sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit Medikamenten, die das Cytochrom-Enzym CYP3A4 induzieren, verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wie bei anderen Makroliden wurde über Clarithromycin berichtet, dass es Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Es existieren seltene Berichte über Rhabdomyolyse bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnehmen. Patienten sollten auf Anzeichen und Sym-

ptome für eine Myopathie überwacht werden. Es existieren außerdem seltene Berichte über Rhabdomyolyse bei Patienten, die Atorvastatin oder Rosuvastatin gleichzeitig mit Clarithromycin einnehmen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clarithromycin sollten Atorvastatin oder Rosuvastatin so niedrig wie möglich dosiert sein. Eine Anpassung der Statin-Dosis oder die Anwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängig ist (z.B. Fluvastatin oder Pravastatin), sollten in Betracht gezogen werden.
Orale Hypoglykämika/Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Hypoglykämika und/oder Insulin kann zu einer schweren Hypoglykämie führen. Bestimmte Hypoglykämika, wie z.B. Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon, können die Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin beinhalten und können bei gleichzeitiger Anwendung eine Hypoglykämie verursachen. Eine sorgfältige Überwachung der Glukose ist empfohlen.
Orale Antikoagulantien: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit Warfarin besteht ein starkes Blutungsrisiko und die Gefahr beträchtlicher Erhöhungen des INR-Wertes (International Normalized Ratio) und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). INR-Wert und Prothrombinzeiten sollten vermehrt überwacht werden, wenn Patienten Clarithromycin und gleichzeitig orale Antikoagulantien erhalten.
Die Wahl von Clarithromycin zur Behandlung eines einzelnen Patienten sollte die Eignung des Einsatzes eines Makrolid-Antibiotikums auf der Basis einer ausreichenden Diagnose berücksichtigen, um die bakterielle Ätiologie der Infektion bei den zugelassenen Indikationen und die Verbreitung von Resistenzen gegenüber Clarithromycin oder anderen Makroliden festzustellen.
In Gebieten mit einem hohen Resistenzvorkommen gegenüber Erythromycin A ist es besonders wichtig, die Entwicklung des Empfindlichkeitsmusters für Clarithromycin und andere Antibiotika zu berücksichtigen.
Clarithromycin sollte für eine dokumentierte Pharyngitis durch beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A reserviert sein, wenn eine Behandlung mit Beta-Lactamen nicht möglich ist.
Die Möglichkeit von Kreuzresistenzen zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden, sowie Lincomycin und Clindamycin, sollte ebenfalls beachtet werden.
Jede Tablette enthält 293,2 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel ist aufgrund ihrer möglichen starken Arzneimittelwechselwirkungseffekte streng kontraindiziert:

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

Es wurde von erhöhten Konzentrationen von Cisaprid bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhielten. Dies kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Effekte werden bei Patienten, die Clarithromycin und Pimozid gleichzeitig einnehmen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).
Über Makrolide ist bekannt, dass sie den Metabolismus von Terfenadin verändern, was zu erhöhten Terfenadin-Spiegeln führt, die zuweilen mit Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel der Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes in Verbindung gebracht wurden (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden freiwilligen Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der Serumkonzentrationen des sauren Metaboliten von Terfenadin und zur Verlängerung des QT-Intervalls, was nicht zu einem klinisch erkennbaren Effekt führte. Ähnliche Effekte wurden bei der gleichzeitigen Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

***Ergotamin/Dihydroergotamin***

Berichte nach Markteinführung zeigen, dass eine gemeinsame Verabreichung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Ergot-Toxizität in Verbindung steht, die durch Vasospasmus und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe einschließlich des zentralen Nervensystems gekennzeichnet ist.
Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

***Wirkung anderer Arzneimittel auf Clarithromycin***

CYP3A4-Induktoren (wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut enthaltende Präparate) können den Clarithromycin-Metabolismus induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln führen und die Wirksamkeit des Arzneimittels mindern.
Eine weitere Überwachung der Plasmaspiegel von CYP3A4-Induktoren kann erforderlich sein, weil die Spiegel aufgrund der CYP3A4-Hemmung durch Clarithromycin erhöht sein können (siehe auch die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des verabreichten CYP3A4-Induktors).
Eine gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin führte zu erhöhten Rifabutin-Spiegeln und abnehmenden Clarithromycin-Spiegeln im Serum und zu einem erhöhten Risiko einer Uveitis (Augenentzündung).
Von folgenden Arzneimitteln wird angenommen oder weiß man, dass sie im Blutkreislauf befindliche Clarithromycin-Konzentrationen beeinträchtigen; eine Dosisanpassung von Clarithromycin oder die Erwägung einer Alternativbehandlung kann notwendig sein.
Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin
Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems wie z.B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können den Stoffwechsel von Clarithromycin beschleunigen und so die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken und gleichzeitig die von 14-OH-Clarithromycin, einem ebenfalls mikrobiologisch aktivem Metaboliten, erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und die von 14-OH-Clarithromycin für verschiedene Bakterien unterschiedlich ist, könnte der beabsichtigte therapeutische Effekt bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt sein.

***Fluconazol***

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol 200 mg täglich und Clarithromycin 500 mg zweimal täglich an 21 gesunde Probanden führte zu Erhöhungen der mittleren Mindestkonzentration von Clarithromycin ($C_{min}$) im Steady state und der Area under the curve (AUC, Fläche unter der Kurve) von 33% bzw. 18%. Die Steady-state-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin wurden durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol nicht signifikant beeinträchtigt. Eine Dosisanpassung von Clarithromycin ist nicht notwendig.

***Ritonavir***

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir 200 mg alle acht Stunden und Clarithromycin 500 mg alle 12 Stunden zu einer deutlichen Hemmung des Clarithromycin-Stoffwechsels führte. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir erhöhte sich die $C_{max}$ von Clarithromycin um 31%, die $C_{min}$ um 182% und die AUC um 77% . Eine im Wesentlichen vollständige Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde beobachtet. Wegen des großen therapeutischen Fensters für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten die folgenden Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosis von Clarithromycin um 50% reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von $CL_{CR}$ <30 ml/min sollte mithilfe einer entsprechenden Clarithromycin-Rezeptierung die Dosis von Clarithromycin um 75% gesenkt werden. Clarithromycin-Dosierungen von über 1 g/Tag sollten nicht zusammen mit Ritonavir verabreicht werden.
Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Proteaseinhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt unten, bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen).

***Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel***

***CYP3A-basierte Wechselwirkungen***

Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin, von dem bekannt ist, dass es CYP3A hemmt, und einem Arzneimittel, das hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit Erhöhungen der Arzneimittelkonzentrationen einhergehen, die sowohl die therapeutischen Effekte als auch die Nebenwirkungen der Begleitmedikation erhöhen oder verlängern können.
Clarithromycin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln erhalten, die als CYP3A-Enzymsubstrate bekannt sind, besonders wenn das CYP3A-Substrat eine geringe Sicherheitsmarge aufweist (z.B. Carbamazepin) und/oder das Substrat sehr schnell durch dieses Enzym verstoffwechselt wird. Eine Anpassung der Dosis sollte in Erwägung gezogen werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich von CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, engmaschig überwacht werden.
Die folgenden Arzneimittel oder Arzneimittelklassen sind dafür bekannt oder man vermutet, dass sie von demselben CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergot-Alkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Zu den Arzneimitteln, die über einen ähnlichen Wechselwirkungsmechanismus durch andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems verfügen, gehören Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

***Antiarrhythmika***

Nach der Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid über das Auftreten von Torsade de pointes berichtet. Während der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine Verlängerung des QTc-Intervalls überwacht werden. Die Serumkonzentrationen dieser Medikamente sollten ebenfalls überwacht werden.

***Omeprazol***

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde gesunden erwachsenen Probanden zusammen mit Omeprazol (40 mg täglich) gegeben. Durch die begleitende Verabreichung von Clarithromycin stiegen die Steady-state-Plasmakonzentrationen von Omeprazol an ($C_{max}$, $AUC_{0-24}$ und $t_{1/2}$ stiegen um 30%, 89% bzw. 34%). Der mittlere 24-Stunden-pH-Wert der Magensäure betrug 5,2, wenn nur Omeprazol verabreicht wurde, und 5,7, wenn Omeprazol zusammen mit Clarithromycin verabreicht wurde.

***Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil***

eder dieser Phosphodiesterase-Inhibitoren wird mindestens teilweise von CYP3A metabolisiert und CYP3A kann durch eine begleitende Verabreichung von Clarithromycin gehemmt werden. Eine gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich zu einer erhöhten Exposition mit dem Phosphodiesterase-Inhibitor führen.
Eine Reduzierung der Dosis von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

***Theophyllin, Carbamazepin***

Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass es eine mäßige, aber statistisch signifikante Erhöhung ($p \leq 0,05$) von im Blutkreislauf zirkulierenden Theophyllin- oder Carbamazepinspiegeln gibt, wenn eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wird. Eine Dosisreduktion sollte ggf. in Betracht gezogen werden.

***Tolterodin***

Der vorrangige Stoffwechselweg für Tolterodin verläuft über das Cytochrom-P450-2D6-Isoform (CYP2D6). In einer Teilmenge der Bevölkerung ohne CYP2D6 verläuft der identifizierte Stoffwechselweg allerdings über CYP3A.
In dieser Teilmenge der Bevölkerung führt eine Hemmung von CYP3A zu signifikant höheren Serumkonzentrationen von Tolterodin. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann bei Vorhandensein von CYP3A-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin in der CYP2D6-Population defizienter Metabolisierer, notwendig sein.

***Triazolo-Benzodiazepine (z.B. Alprazolam, Midazolam, Triazolam)***

Wenn Midazolam zusammen mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) verabreicht wurde, war die AUC von Midazolam nach intravenöser

Verabreichung von Midazolam 2,7-fach und nach oraler Verabreichung 7-fach erhöht. Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Falls Midazolam intravenös zusammen mit Clarithromycin verabreicht wird, muss der Patient engmaschig überwacht werden, um eine Anpassung der Dosis zu ermöglichen.
Dieselben Vorsichtsmaßnahmen sollten ebenfalls für andere Benzodiazepine gelten, die durch CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht durch CYP3A metabolisiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.
Nach der Markteinführung gab es Berichte über Arzneimittelwechselwirkungen und Effekte auf das zentrale Nervensystem (ZNS) (z.B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Eine Überwachung des Patienten auf zunehmende pharmakologische Effekte auf das ZNS wird empfohlen.

***Andere Arzneimittelwechselwirkungen***

***Colchicin***

Colchicin ist ein Substrat für sowohl CYP3A als auch den Effluxtransporter, das P-Glykoprotein (Pgp). Clarithromycin und andere Makrolide sind bekannt dafür, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Wenn Clarithromycin und Colchicin zusammen verabreicht werden, kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zur erhöhten Exposition gegenüber Colchicin führen.
Patienten sollten auf klinische Symptome einer Colchicin-Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4*)*.

***Digoxin***

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter, das P-Glykoprotein (Pgp). Von Clarithromycin ist bekannt, dass es Pgp hemmt. Wenn Clarithromycin und Digoxin zusammen verabreicht werden, kann die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zur erhöhten Exposition gegenüber Digoxin führen. In Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung wurde außerdem von erhöhten Digoxin-Serumkonzentrationen bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Manche Patienten zeigten klinische Symptome entsprechend einer Digoxin-Toxizität, zu denen potenziell tödlich verlaufende Arrhythmien gehörten. Serumkonzentrationen von Digoxin sollten sorgfältig überwacht werden, während Patienten Digoxin und Clarithromycin gleichzeitig erhalten.

***Zidovudin***

Die gleichzeitige orale Verabreichung von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin an HIV-infizierte erwachsene Patienten kann zu erniedrigten Zidovudin-Konzentrationen im Steady state führen. Weil Clarithromycin mit der Absorption von gleichzeitig verabreichtem oralem Zidovudin Wechselwirkungen aufweist, kann diese Wechselwirkung größtenteils durch die versetzte Einnahme der Clarithromycin- und Zidovudin-Dosen vermieden werden, bei der ein 4-stündiges Intervall zwischen jeder Medikation bestehen sollte.
Diese Wechselwirkung tritt anscheinend nicht bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten auf, die eine Clarithromycin-Suspension mit Zidovudin einnehmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin mittels intravenöser Infusion verabreicht wird.

***Phenytoin und Valproat***

Es gab spontane oder veröffentlichte Berichte über Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren, inklusive Clarithromycin, und Arzneimitteln, von denen man nicht wusste, dass sie von CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Phenytoin und Valproat.
Für diese Arzneimittel werden Bestimmungen der Serumspiegel empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht werden.
Es wurde von erhöhten Serumspiegeln berichtet.

***Bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen***

***Atazanavir***

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einer 2-fachen Erhöhung der Exposition gegenüber Clarithromycin und einer 70%igen Abnahme der Exposition gegenüber 14-OH-Clarithromycin, bei einer 28%igen Zunahme der AUC von Atazanavir.
Wegen des großen therapeutischen Fensters für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion notwendig sein.
Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Dosis von Clarithromycin um die Hälfte (50%) verringert werden.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min sollte mithilfe einer entsprechenden Clarithromycin-Rezeptierung die Dosis von Clarithromycin um 75% verringert werden.
Clarithromycin-Dosierungen von über 1000 mg pro Tag sollten nicht zusammen mit Proteaseinhibitoren verabreicht werden.

***Itraconazol***

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, was zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung führt: Clarithromycin kann die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin erhöhen kann.
Patienten, die Itraconazol und Clarithromycin gleichzeitig einnehmen, sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome erhöhter oder verlängerter pharmakologischer Effekte überwacht werden.

***Saquinavir***

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung.
Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg BID) und Saquinavir (Weichgelatinekapseln, 1200 mg TID) an 12 gesunde Probanden führte zu Area-under-the-curve-Werten (AUC) und Maximalkonzentrationen ($C_{max}$) von Saquinavir im Steady state, die 177% und 187% höher waren als die, die man bei alleiniger Gabe von Saquinavir beobachtet.
Die AUC- und $C_{max}$-Werte von Clarithromycin waren ungefähr 40% höher als die, die man bei alleiniger Gabe von Clarithromycin beobachtet. Keine Dosisanpassung ist erforderlich, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Dosierungen/Rezeptierungen zusammen verabreicht werden.
Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien, die die Zusammensetzung der Weichgelatinekapsel anwendeten, sind nicht unbedingt für die Wirkung repräsentativ, die bei der Anwendung der Saquinavir-Hartgelatinekapsel beobachtetet wird.
Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostetem Saquinavir sind nicht unbedingt für die Wirkung repräsentativ, die bei einer Saquinavir-/Ritonavir-Behandlung beobachtetet wird. Wenn Saquinavir zusammen mit Ritonavir verabreicht wird, sollte die potenzielle Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin berücksichtigt werden.

***Verapamil***

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Sicherheit der Anwendung von Clarithromycin während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde nicht untersucht. Aufgrund variierender Ergebnisse aus Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen kann die Möglichkeit negativer Auswirkungen auf die embryo-foetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist die Anwendung während der Schwangerschaft ohne sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko nicht zu empfehlen. Clarithromycin wird in die Muttermilch ausgeschieden.

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

Es gibt keine Daten über die Wirkung von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Möglichkeit, dass Schwindelgefühl, Schwindel (Vertigo), Verwirrung und Orientierungsstörung in Zusammenhang mit dem Medikament auftreten können, sollte vor dem Führen eines Fahrzeuges oder dem Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

***a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten und häufigen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Behandlung mit Clarithromycin bei sowohl Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen sind abdominaler Schmerz, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksperversion.
Diese Nebenwirkungen sind in ihrer Intensität gewöhnlich leicht und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolid-Antibiotika überein (siehe Abschnitt b von Abschnitt 4.8).
Während der klinischen Studien gab es keinen signifikanten Unterschied im Auftreten dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen der Patientenpopulation mit oder ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

***b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen***

Die folgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Clarithromycin-Retard-Filmtabletten in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen dokumentiert wurden.
Die Reaktionen, die als mindestens potenziell in Zusammenhang mit Clarithromycin stehend betrachtet werden, werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Konvention aufgelistet: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 ,<1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) und nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrades aufgeführt, wenn der Schweregrad beurteilt werden konnte.

| ***Systemorganklassen*** | ***Häufigkeit**** | ***Arzneimittelnebenwirkungen*** |
|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Gelegentlich | Gastroenteritis, Candidiasis, Vaginalinfektion |
| | Nicht bekannt | pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Gelegentlich | Leukopenie |
| | Nicht bekannt | Agranulozytose, Thrombozytopenie |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Gelegentlich | Überempfindlichkeit |
| | Nicht bekannt | anaphylaktische Reaktion |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen*** | Gelegentlich | Anorexia nervosa, Verminderter Appetit |
| | Nicht bekannt | Hypoglykämie |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | Häufig | Schlaflosigkeit |
| | Gelegentlich | Angst |
| | Nicht bekannt | Psychotische Störung, Verwirrtheitszustand, Depersonalisation, Depression, Orientierungsstörung, Halluzination, Abnorme Träume |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Häufig | Geschmacksstörung, Kopfschmerz, Geschmacksperversion |

| | | |
|---|---|---|
| | Gelegentlich | Schwindelgefühl, Tremor, Somnolenz |
| | Nicht bekannt | Konvulsion, Ageusie, Parosmie, Anosmie |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | Gelegentlich | Hörstörung, Tinnitus, Vertigo |
| | Nicht bekannt | Taubheit |
| ***Herzerkrankungen*** | Gelegentlich | im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Palpitationen |
| | Nicht bekannt | Torsade de pointes, Ventrikuläre Tachykardie |
| ***Gefäßerkrankungen*** | Nicht bekannt | Blutung |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | Gelegentlich | Epistaxis |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Häufig | Abdominaler Schmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen |
| | Gelegentlich | Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz, Stomatitis, Glossitis, gastroösophageale Refluxerkrankung, Gastritis, Proktalgie |
| | Nicht bekannt | Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbung |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | Häufig | Leberfunktionstest anomal |
| | Gelegentlich | Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht |
| | Nicht bekannt | Leberversagen, Hepatozelluläre Gelbsucht |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Häufig | Ausschlag, Hyperhidrosis |
| | Gelegentlich | Pruritus, Urtikaria |
| | Nicht bekannt | Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica, Medikamentenausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Akne |
| ***Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | Gelegentlich | Myalgie |
| | Nicht bekannt | Rhabdomyolyse, Myopathie |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | Nicht bekannt | Nierenversagen, Interstitielle Nephritis |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Gelegentlich | Asthenie |
| ***Untersuchungen*** | Nicht bekannt | INR (International normalised ratio) erhöht, Prothrombinzeit verlängert, Urinfarbe anomal |

***c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***
Unter sehr seltenen Umständen wurde über Leberversagen mit tödlichem Ausgang und im Allgemeinen in Verbindung mit schwerwiegenden zugrunde liegenden Erkrankungen und/oder Begleitmedikationen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Besondere Aufmerksamkeit sollte einer Diarrhoe gelten, da eine Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe (CDAD) von der Anwendung fast aller Antibiotika bekannt ist, einschließlich Clarithromycin, und in ihrem Schweregrad von leichter Diarrhoe bis tödlicher Kolitis verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.4 ).
Im Fall schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z.B. Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica, sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgebrochen und eine angemessene Behandlung dringend eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Wie bei anderen Makroliden wurde selten von einer Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Tachykardie und Torsade de pointes in Zusammenhang mit Clarithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
Pseudomembranöse Kolitis (eine Darmentzündung) ist bei fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, bekannt und kann einen Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich aufweisen. Daher ist es wichtig, diese Diagnose bei Patienten zu berücksichtigen, bei denen nach der Verabreichung von Antibiotika eine Diarrhoe auftritt (siehe Abschnitt 4.4).
In einigen Fällen von Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Nach Markteinführung gab es Berichte über eine Colchicin-Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin, insbesondere bei älteren Patienten und/oder Patienten mit Niereninsuffizienz, einige davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.5 und 4.4).
Selten wurde über eine Hypoglykämie berichtet, die teilweise bei Patienten auftrat, die gleichzeitig mit oralen Hypoglykämika oder Insulin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
Nach der Markteinführung gab es Berichte über Arzneimittelwechselwirkungen und Effekte auf das zentrale Nervensystem (ZNS) (z.B. Somnolenz und Verwirrtheit) bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Eine Überwachung des Patienten auf zunehmende pharmakologische Effekte auf das ZNS wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin mit Warfarin besteht ein starkes Blutungsrisiko und die Gefahr beträchtlicher Erhöhungen des INR-Wertes (International Normalized Ratio) und der Prothrombinzeit. INR und Prothrombinzeiten sollten vermehrt überwacht werden, während Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien erhalten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
Es gab seltene Berichte über Clarithromycin-ER-Tabletten (Tabletten mit verlängerter Freisetzung) im Stuhl, von denen viele bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionellen Gastrointestinalerkrankungen und verkürzten Gastrointestinalpassagezeiten auftraten. In mehreren Berichten traten Tablettenreste in Zusammenhang mit Diarrhoe auf. Es wird empfohlen, Patienten, bei denen Tablettenreste im Stuhl auftreten und keine Verbesserung ihres Zustandes eintritt, auf eine andere Darreichungsform von Clarithromycin (z.B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umzustellen.
Besondere Bevölkerungsgruppe: Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitte)
***d. Kinder und Jugendliche***
Klinische Studien wurden durchgeführt, in denen bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 12 Jahren eine Clarithromycin-Suspension für Kinder verwendet wurde. Deshalb sollten Kinder unter 12 Jahren die Clarithromycin-Suspension für Kinder verabreicht bekommen. Es existieren nicht genügend Daten, um ein Dosierungsschema zur Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.
Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern sind erwartungsgemäß dieselben wie bei Erwachsenen.
***e. Andere besondere Bevölkerungsgruppen***
***Immunsupprimierte Patienten***
Bei AIDS-Patienten und anderen immunsupprimierten Patienten, die gegen mykobakterielle Infektionen über längere Zeiträume mit höheren Clarithromycin-Dosierungen behandelt wurden, war es häufig schwierig, die möglicherweise mit der Verabreichung von Clarithromycin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen von zugrunde liegenden Zeichen der menschlichen Immunschwächekrankheit (HIV) oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.
Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Patienten, die mit einer Gesamttagesdosis Clarithromycin von 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksperversion, abdominaler Schmerz, Diarrhoe, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerz, Obstipation, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Zu den zusätzlichen Ereignissen niedriger Häufigkeit gehören Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Häufigkeiten waren für Patienten, die mit 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden, vergleichbar, waren aber im Allgemeinen bei Patienten, die eine Gesamttagesdosis Clarithromycin von 4000 mg erhielten, über drei- bis viermal so häufig.
Bei diesen immunsupprimierten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem die Werte außerhalb der für den angegebenen Test stark anomalen Konzentration (d.h. dem höchsten oder niedrigsten Grenzwert) ausgewertet wurden. Auf der Grundlage dieser Kriterien hatten 2% bis 3% dieser Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, stark anomal erhöhte SGOT- und SGPT-Konzentrationen und anomal niedrige Zahlen weißer Blutkörperchen und Thrombozyten. Ein niedrigerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen hatte ebenfalls erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Konzentrationen. Geringfügig höhere Inzidenzen anomaler Werte für alle Parameter außer der Zahl der weißen Blutkörperchen wurden bei Patienten, die täglich 4000 mg erhielten, festgestellt.

**4.9 Überdosierung**
Berichten zufolge ist zu erwarten, dass die Aufnahme großer Mengen von Clarithromycin gastrointestinale Symptome erzeugt. Ein Patient, der seit längerem unter einer bipolaren Störung litt, zeigte nach der Einnahme von 8 Gramm Clarithromycin eine Veränderung des Geisteszustandes, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.
Nebenwirkungen infolge einer Überdosierung sollten durch umgehende Beseitigung des nichtabsorbierten Arzneimittels und unterstützende Maßnahmen behandelt werden.
Wie bei anderen Makroliden ist nicht zu erwarten, dass sich die Serumkonzentrationen von Clarithromycin durch eine Hämo- oder Peritonealdialyse erheblich beeinflussen lassen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
***ATC-Klassifikation***
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva, ATC-Code: J01FA09.
***Wirkmechanismus***
Clarithromycin ist ein Antibiotikum, das zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika gehört. Seine antibakterielle Wirkung beruht auf der Hemmung der intrazellulären Proteinbiosynthese empfindlich reagierender Bakterien. Es bindet selektiv an die 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und verhindert so die Translokation aktivierter Aminosäuren.
Der 14(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, Stoffwechselprodukt des Stammwirkstoffs beim Menschen, besitzt ebenfalls eine antimikrobielle Wirkung. Der Metabolit besitzt gegenüber den meisten Organismen, einschließlich Mycobacterium spp., eine geringere Wirkung als die Stammsubstanz. Eine Ausnahme bildet Haemophilus influenzae, gegen das der Metabolit eine ein- bis zweifach stärkere Wirkung hat als die Stammsubstanz. Sowohl in vitro als auch in vivo zeigte Clarithromycin in Kombination mit dem Metaboliten einen Bakterienstamm-abhängigen additiven oder synergistischen Effekt.
***PK-/PD-Verhältnis***
Clarithromycin verteilt sich ausgiebig in Körpergeweben und Körperflüssigkeiten. Wegen der hohen Gewebepenetration sind die intrazellulären Konzentratio-

nen höher als die Serumkonzentrationen.
Die wichtigsten pharmakodynamischen Parameter zur Vorhersage der Makrolid-Aktivität stehen noch nicht endgültig fest. Die Zeit über der MHK (T/MHK) korreliert ggf. am besten mit der Clarithromycin-Wirksamkeit; da jedoch die in den Geweben des Atmungstrakts und in den Flüssigkeiten der epithelialen Auskleidungen erzielten Clarithromycin-Konzentrationen diejenigen im Plasma übersteigen, versagt die Verwendung von auf Plasmakonzentrationen beruhenden Parametern eventuell bei der genauen Vorhersage des Ansprechens von Infektionen des Respirationstrakts.
Clarithromycin-Konzentrationen im Gewebe der Mandeln und der Lunge sind zwei- bis sechsmal höher als die im Serum beobachteten Konzentrationen. Gewebe- und Serumkonzentrationen, die in Abbott-Studien mit Tabletten mit sofortiger Freisetzung (IR) beobachtet wurden, sind im Folgenden aufgeführt.

| ***Mittlere Clarithromycin-Konzentration [250mg BID]*** | | |
|---|---|---|
| ***Gewebetyp*** | ***Gewebe*** | ***Serum*** |
| Mandel | 1,6 µg/g | 0,8 µg/g |
| Lunge | 8,8 µg/g | 1,7 µg/g |

Die Pharmakokinetik von oral verabreichten Clarithromycin-Tabletten mit verlängerter Freisetzung (XR) wurde an Erwachsenen untersucht (siehe Abschnitt 5.2) und mit Clarithromycin-IR-Tabletten einer Dosierung von 250 mg und 500 mg verglichen. Es zeigte sich, dass das Ausmaß der Absorption – die Fläche unter der Kurve (AUC) – gleichwertig war, wenn die verabreichte Gesamttagesdosis gleich war. Erwartungsgemäß würden die entsprechenden AUCs Gewebekonzentrationen erzeugen, die den für Clarithromycin-IR-Tabletten beobachteten Konzentrationen entsprechen.
In einer Studie an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass die Clarithromycin-Konzentrationen in den Flüssigkeiten der epithelialen Auskleidungen (ELF) nach Verabreichung der XR-Darreichungsform 24 Stunden lang über 1 µg/ml und bis zu 18 Stunden über 10 µg/ml liegt. Bei den meisten Probanden lagen die Clarithromycin-Konzentrationen in den Flüssigkeiten der epithelialen Auskleidungen ungefähr 30mal höher als diejenigen im Plasma, und das Verhältnis schien unabhängig von der Darreichungsform und vom Untersuchungszeitpunkt zu sein. Eine maximale Gewebekonzentration von über 40 µg/ml wurde bei der XR-Darreichungsform beobachtet und zeigte damit eine ausgiebige Aufnahme von Clarithromycin ins Lungengewebe. Diese Konzentration liegt weit über den Werten der minimalen hemmenden Konzentration (MHK) aller gängigen ambulant erworbenen respiratorischen Krankheitserreger.
Clarithromycin reicherte sich ausgiebig in den Alveolarmakrophagen (AM) an; bei den meisten Probanden mit ungefähr 100- bis 600mal höheren AM-Konzentrationen im Vergleich zu den Konzentrationen im Plasma und 4- bis 18mal höheren Konzentrationen im Vergleich zu den Konzentrationen in den Flüssigkeiten der epithelialen Auskleidungen. Während die Konzentrationen von 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin in den AM bei manchen Probanden nicht quantifizierbar und ziemlich unterschiedlich waren, waren die AM-Konzentrationen für XR- und IR-Tabletten im Allgemeinen ähnlich. Die Konzentrationen in den AM waren größer als die im Plasma, aber die Anreicherung des Metaboliten war geringer als die Anreicherung der Clarithromycin-Stammsubstanz.
***Resistenzmechanismus***
Eine erworbene Makrolid-Resistenz gegenüber S. pneumoniae, S. pyogenes und S. aureus wird hauptsächlich durch das Vorhandensein eines von zwei Mechanismen vermittelt (d.h. erm und mef oder msr).
Die ribosomale Bindung des Antibiotikums wird durch die enzymvermittelte Methylierung des Ribosomen verhindert (erm). Alternativ kann ein Efflux-Mechanismus (mef oder msr) verhindern, dass das Antibiotikum sein ribosomales Ziel erreicht, indem das Antibiotikum aus der Zelle gepumpt wird. Keine erworbenen Resistenzmechanismen wurden bei Moraxella oder Haemophilus spp. gefunden. Makrolid-Resistenzmechanismen sind gegen 14- und 15-gliedrige Makrolide, einschließlich Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin, gleichermaßen effektiv. Die Mechanismen von Penicillin- und Makrolid-Resistenzen stehen in keinem Zusammenhang miteinander.
Aufmerksamkeit sollte der erm-vermittelten Kreuzresistenz zwischen Makroliden wie Clarithromycin und Lincosamiden (z.B. Lincomycin und Clindamycin) gelten.
Clarithromycin wirkt den bakteriellen Effekten von Beta-Lactam-Antibiotika entgegen. Ebenfalls wird den Effekten von Lincomycin und Clindamycin entgegengewirkt, zumindest in vitro.
***Grenzwerte***
Die folgenden Grenzwerte für Clarithromycin, die empfindliche und resistente Organismen voneinander trennen, wurden vom Europäischen Ausschuss zur antimikrobiellen Empfindlichkeitstestung (EUCAST) erstellt.
Die aktuellen EUCAST-Grenzwerte lauten folgendermaßen:
EUCAST-Grenzwerte: Makrolide, Lincosamide, Streptogramine - EUCAST klinische MHK-Grenzwerte 2010-04-27 (v 1.1). Siehe Zeichenerklärung.
A. Nicht-artenabhängige Grenzwerte wurden hauptsächlich auf der Grundlage von PK/PD-Daten festgelegt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen bestimmter Arten. Sie werden nur für Arten verwendet, die nicht in der Tabelle oder den Fußnoten erwähnt werden. Jedoch sind die pharmakodynamischen Daten zur Makrolid-Berechnung, die nicht-artenabhängigen Lincosamin- und Streptogramin-Grenzwerte, nicht robust, daher IE.
B. Erythromycin kann zur Bestimmung der Empfindlichkeit der aufgelisteten Bakterien gegenüber den anderen Makroliden (Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin) verwendet werden.
C. Clarithromycin wird zur Eradikation von H. pylori verwendet (MHK ≤0,25 mg/l für Wildtypisolate).
D. Die Korrelation zwischen den Makrolid-MHK und dem klinischen Ergebnis von H. influenzae ist schwach. Daher wurden die Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika so gewählt, dass sie den Wildtyp H. influenzae als mittleren Wert kategorisieren.
Clarithromycin dient der Eradikation von H.pylori: die minimal hemmende Konzentration (MHK), die vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) als der empfindliche Grenzwert festgelegt wurde, ist MHK < 0,25 µg/ml.
Die Prävalenz erworbener Resistenzraten kann für ausgewählte Arten geographisch und zeitlich variieren und daher sind ortsbezogene Informationen über Resistenzen wichtig, insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen. Gegebenenfalls sollte fachkundiger Rat in Anspruch genommen werden, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz derartig ist, dass die Nützlichkeit eines Mittels bei mindestens einigen Infektionsarten fragwürdig ist.

| ***Kategorie 1: empfindliche Organismen*** | | |
|---|---|---|
| ***Gram-positive*** | ***Gram-negative*** | ***andere*** |
| Clostridium perfringens | Haemophilus influenzae§ | Chlamydia pneumoniae |
| Peptococcus niger | Legionella pneumophila (TWAR) | |
| Proprionibacterium acnes | Moraxella catarrhalis | |
| Streptococcus Gruppe F | Pasteurella multocida | Mycobacterium avium |
| | | Mycobacterium chelonae |
| | | Mycobacterium fortuitum |
| | | Mycobacterium intracellulare |
| | | Mycobacterium kansasii |
| | | Mycoplasma pneumoniae |
| ***Kategorie 2: Organismen, für die eine erworbene Resistenz problematisch sein kann#*** | | |
| Staphylococcus aureus (resistent oder empfindlich* gegenüber Methicillin) + | | |
| Koagulase-negative Staphylokokken+ | | |
| Streptococcus pneumoniae *+ | | |
| Streptococcus pyogenes * | | |
| Streptococcus Gruppe B, C, G | | |
| Streptococcus spp. | | |
| ***Kategorie 3: Erreger mit natürlicher Resistenz*** | | |
| Enterobacteriaceae | | |
| Pseudomonas aeruginosa | | |

* Art, gegen die in klinischen Untersuchungen eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde (falls empfindlich)
§ Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika wurden so gewählt, dass sie den Wildtyp H. influenzae als mittleren Wert kategorisieren.
\+ Kennzeichnet Arten, für die eine hohe Resistenzrate (d.h. über 50%) in einem oder mehreren Gebieten/Ländern/ Regionen der EU beobachtet wurde
\# ≥ 10% Resistenz in mindestens einem Land der Europäischen Union

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**
***Resorption***
Die Kinetiken von oral verabreichten Clarithromycin-Tabletten mit verlängerter Freisetzung (XR) wurden an Erwachsenen untersucht und mit Clarithromycin-Tabletten mit sofortiger Freisetzung (IR) und der Dosierung von 250 mg und 500 mg verglichen. Es zeigte sich, dass das Ausmaß der Resorption gleichwertig war, wenn die verabreichte Gesamttagesdosis gleich war. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 50%. Wenig oder keine unvorhergesehene Anreicherung wurde gefunden und die Stoffwechselverfügbarkeit nach Mehrfachdosierung änderte sich bei keiner der Arten. Auf der Grundlage des Ergebnisses der äquivalenten Resorption gelten die folgenden *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten für die Darreichungsform mit verlängerter Freisetzung.
***Verteilung***
***In vitro:*** Ergebnisse von in-vitro-Studien zeigten, dass die Proteinbindung von Clarithromycin im menschlichen Plasma bei durchschnittlich über 70% Konzentrationen von 0,45 bis 4,5 µg/ml aufwies. Eine Abnahme der Bindung auf 41% bei 45,0 µg/ml lässt vermuten, dass eventuell eine Sättigung der Bindungsstellen auftritt, aber dies trat nur bei Konzentrationen weit über therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen auf.
***In vivo:*** Ergebnisse von in-vivo-Studien zeigten, dass die Clarithromycin-Konzentrationen in allen Geweben, abgesehen vom zentralen Nervensystem, mehrfach höher waren als die zirkulierenden Arzneimittelkonzentrationen. Die höchsten Konzentrationen wurden in Leber- und Lungengewebe gefunden, wo das Verhältnis von Gewebe zu Plasma Werte von 10 bis 20 erreichte.
Das pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin ist nicht-linear. Bei versorgten Patienten, denen täglich 500 mg Clarithromycin mit verlängerter Freisetzung gegeben wurden, betrug die höchste Plasmakonzentration von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin im Steady state 1,3 bzw. 0,48 µg/ml. Als die Dosierung auf 1000 mg täglich erhöht wurde, betrugen diese Steady-state-Werte 2,4 µg/ml bzw. 0,67 µg/ml.
***Metabolismus***
Der Metabolismus findet in der Leber unter Einbeziehung des Cytochrom-P450-Systems statt. Drei Metabolite sind beschrieben: N-Demethyl-Clarithromycin, Decladinosyl-Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin. Die Eliminationshalbwertszeiten des Stammwirkstoffs und des Metaboliten betrugen ungefähr 5,3 bzw. 7,7 Stunden. Die manifesten Halbwertszeiten von Clarithromycin und seinem hydroxylierten Metaboliten neigten dazu, bei höheren Dosierungen länger zu sein.
***Exkretion***
Ungefähr 40% der Clarithromycin-Dosis werden über den Urin ausgeschieden.
Ungefähr 30% werden über den Darm ausgeschieden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**
In wiederholten Dosisstudien gab es einen Zusammenhang zwischen der Clarithromycin-Toxizität und der Dosis und Dauer der Behandlung. Das hauptsächliche Zielorgan war bei allen Arten die Leber, in der bei Hunden und Affen nach 14 Tagen Läsionen zu sehen waren. Konzentrationen systemischer Exposition in Verbindung mit dieser Toxizität sind nicht bekannt, aber die toxischen Dosierungen in mg/kg waren höher als die zur Behandlung von Patienten empfohlene Dosis.
Es gab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung von Clarithromycin während einer Reihe von in-vitro- und in-vivo-Tests.
Fertilitäts- und Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Nebenwirkungen. Studien zur Teratogenität an Ratten (Wistar (p.o.) und Sprague-Dawley (p.o. und i.v.)), Weißen-Neuseeländer-Kaninchen und Javaneraffen ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität für Clarithromycin. Eine weitere ähnliche Studie an Sprague-Dawley-Ratten zeigte allerdings eine niedrige Inzidenz kardiovaskulärer Fehlbildungen (6%), die offenbar auf einer spontanen Expression genetischer Veränderungen basierte. Zwei Studien an Mäusen zeigten eine variierende Inzidenz (3 – 30%) für Gaumenspalten, und bei Affen traten Aborte im Embryonalstadium auf, aber nur bei Dosiskonzentrationen, die eindeutig toxisch für die Muttertiere waren.
Es sind keine weiteren, für relevant zu erachtenden toxikologischen Ergebnisse bezüglich der zur Behandlung von Patienten empfohlenen Dosierungen bekannt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**
***Tablettenkern:***
Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Hypromellosephthalat, Magnesiumstearat (E572), Talkum (E553b).
***Tablettenüberzug:***
Hypromellose15cP (HPMC 2910)(E464), Lactose-Monohydrat, Chinolingelb Aluminiumlack (E104), Titandioxid (E171), Macrogol/PEG 4000, Macrogol/PEG 400, Talkum (E553b).

**6.2 Inkompatibilitäten** Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**
3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**
***Transparenter PVC/PVDC Film-/Aluminiumblisterpackung von:***
5, 7, 10, 14 Retard-Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**
Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung:** Pharos-Pharmaceutical Oriented Services, Pallini-Attikis, Griechenland.
**8. Zulassungsnummer:** 1–31159
**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 16. März 2012.
**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.