Clarithromycin Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Clarithromycin Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (als Lactobionat in situ gebildet).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes bis weißgraues komprimiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Nationale oder lokale Leitlinien zur sachgerechten Anwendung von antibakteriellen Substanzen müssen beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kinder: Es gibt keine relevante Indikation zur Anwendung von Clarithromycin Hikma. bei Kindern.
Ältere Patienten: wie bei Erwachsenen
Empfohlene Dosierung:
Die empfohlene Dosierung von Clarithromycin Hikma beträgt 1 g täglich, aufgeteilt auf zwei Dosen zu 500 mg.
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen deren Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min liegt, ist die Dosis auf die Hälfte zu verringern, d.h. 250 mg einmal täglich oder 250 mg zweimal täglich bei schweren Infektionen. Die Gesamtdauer der Behandlung sollte nicht mehr als 14 Tage betragen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, ist die Dosierung wie folgt zu reduzieren:

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

Eine intravenöse Therapie kann für 2 bis 5 Tage in schwer kranken Patienten erfolgen und sollte, wenn möglich, als orale Therapie fortgeführt werden, entsprechend den Verordnungen des betreuenden Arztes.
Empfohlene Anwendung
Clarithromycin Hikma wird als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben. Clarithromycin Hikma darf nicht als Bolusinjektion oder als intramuskuläre Injektion gegeben werden.
Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen und normaler Nierenfunktion notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

Clarithromycin Hikma ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika oder einen ihrer Bestandteile.
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin Hikma und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitt 4.5) ausgelöst werden können.
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin ist kontraindiziert, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann.
Clarithromycin Hikma darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen in Kombination mit Nierenfunktionsstörungen.
Clarithromycin Hikma darf nicht angewendet werden bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie einschließlich „Torsade de pointes“ in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4. und 4.5).
Clarithromycin Hikma darf nicht gleichzeitig angewendet werden mit Inhibitoren der HMG-CoA Reduktase (Statinen), Lovostatin oder Simvastatin, aufgrund des Risikos einer Rhabdomyolyse. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln sollte während der Behandlung mit Clarithromycin Hikma ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Clarithromycin Hikma darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Hypokalämie (Risiko der Verlänge-

rung des QT-Intervalls).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

Über eine Verschlechterung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis wurde bei Patienten, die Clarithromycin erhielten, berichtet.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Ist eine gleichzeitige Anwendung von Colchicinen und Clarithromycin notwendig, müssen diese Patienten bezüglich klinischer Symptome einer Colchicin Toxizität überwacht werden.

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

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

Aufgrund des Risikos einer QT-Intervallverlängerung ist Vorsicht geboten, wenn Clarithromycin bei Patienten mit koronarer Arterienkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Hypomagnesiämie, Bradykardie (Puls <50/min) oder wenn es gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die das QT-Intervall verlängern (siehe Anschnitt 4.5).

Clarithromycin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit angeborener QT-Intervallverlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie in der Anamnese (siehe Anschnitt 4.5).

Pneumonie: Aufgrund der wachsenden Resistenz von Streptococcus pneumoniae gegenüber Makroliden sollten Empfindlichkeitstests durchgeführt werden, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verordnet wird. Bei stationär erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit geeigneten zusätzlichen Antibiotika verabreicht werden.

Infektionen der Haut und Weichteile von leichtem bis mäßigem Schweregrad: Diese Infektionen werden in den meisten Fällen durch Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes ausgelöst, die gegen Makrolide resistent sein können. Daher sollten Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. Wenn ß-Laktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z. B. aufgrund von Allergien), können andere Antibiotika wie beispielsweise Clindamycin Medikamente erster Wahl sein. Derzeit werden Makrolide nur bei manchen Infektionen der Haut und Weichteile in Betracht gezogen, wie jenen, die durch Corynebacterium minutissimum (Erythrasma) ausgelöst werden, bei Akne vulgaris und Erysipel und in Fällen, in denen kein Penicillin angewendet werden kann.

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, ist die Therapie mit Clarithromycin sofort abzubrechen. Geeignete Notfallmaßnahmen sind dringend einzuleiten.

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

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovostatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wie bei anderen Makroliden wurde auch für Clarithromy-

cin eine Erhöhung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitorenkonzentration berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sind bezüglich Anzeichen und Symptomen einer Myopathie zu beobachten.
Auch bei Patienten, die gleichzeitig Atorvastatin oder Rosuvastatin und Clarithromycin anwendeten/einnahmen, wurde selten über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin sollten Atorvastatin bzw. Rosuvastatin in möglichst niedriger Dosierung verabreicht werden. Eine Dosisanpassung des Statins oder die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin oder Pravastatin), ist in Betracht zu ziehen.
Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und oralen Antidiabetika und/oder Insulin kann zu signifikanten Hypoglykämien führen. Bei gleichzeitiger Gabe tritt bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid, Pioglitazon, Repaglinid und Rosiglitazon ggf. eine Hemmung des CYP3A Enzyms durch Clarithromycin auf, was zu Hypoglykämie führen kann. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzukkerspiegels empfohlen.
Orale Antikoagulantien: Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des INR-Werts und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). In der Zeit, in der Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien erhalten, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.
Die Anwendung von antimikrobiellen Therapien wie z. B. Clarithromycin zur Behandlung von H.-pylori-Infektionen können zur Selektion von Antibiotika-resistenten Organismen führen.
Die längere Anwendung von Clarithromycin kann wie bei anderen Antibiotika zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Bakterien oder Pilze führen. Bei einem Auftreten von Superinfektionen ist die Behandlung mit Clarithromycin ist eine angemessene Therapie zu beginnen.
Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung/Einnahme der folgenden Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:
Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin
Es wurde berichtet, dass Clarithromycin den Plasmaspiegel von Cisaprid erhöht, was eine QT-Intervall Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikuläre Rhythmusstörungen und „Torsade de pointes“ zur Folge hat. Ähnliche Effekte wurden in Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid erhielten (siehe Abschnitt 4.3).
Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, was einen erhöhten Plasmaspiegel von Terfenadin zur Folge hat. Dies führt manchmal zu Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervall Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, ventrikulären Rhythmusstörungen und „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie mit 14 gesunden Probanden wurde nach gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Terfenadin ein 2-3 fach erhöhter Serumspiegel der sauren Metabolite von Terfenadin und eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt, was jedoch nicht zu klinisch feststellbaren Effekten führte. Ähnliche Ergebnisse wurden bei gleichzeitiger Gabe von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.
Ergotamin/Dihydroergotamin
Post-Marketing-Berichte weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Dihydroergotamin mit akuter Vergiftung, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin
CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die relevante Produktinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.
Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin beeinflussen. Eine Clarithromycin- Dosisanpassung oder eine alternative Behandlung ist zu erwägen.
Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin
Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Efavirenz, können die Verstoffwechselung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, diejenige des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts 14-OH-Clarithromycin erhöhen. Da das Verhältnis der mikrobiologischen Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, kann bei einer gleichzeitigen Gabe von Enzyminduktoren und Clarithromycin der therapeutische Effekt gemindert sein.

Fluconazol
Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunde Probanden führte zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-State-Konzentrationen (Cmin) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC um 33% bzw. 18 %. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14-OH-Clarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.
Ritonavir
In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass es bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir 200 mg alle 8 Stunden und Clarithromycin 500 mg alle 12 Stunden zu einer starken Hemmung des Clarithromycin Metabolismus kam. Die Clarithromycin Cmax stieg um 31%, Cmin um 182% und die AUC um 77% bei gleichzeitiger Anwendung mit Ritonavir. Eine tatsächliche komplette Inhibierung der 14-OH-Clarithromycin Bildung wurde nicht beobachtet. Aufgrund des großen therapeutischen Fensters von Clarithromycin ist eine Dosisreduktion in Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. In Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion dagegen sollte die folgende Dosisreduktion in Betracht gezogen werden:
Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 60 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50% reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75% reduziert werden.
Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1g Clarithromycin nicht überschritten werden.
Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe unten „Bidirektionale Arzenimittelwechselwirkungen“).
Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel
CYP3A-basierte Wechselwirkungen
Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin, für welches bekannt ist, dass es CYP3A inhibiert mit einem Arzneimittel, dass über CYPA3 metabolisiert wird, kann es zu erhöhten Arzneimittelkonzentrationen kommen, welche die therapeutischen Effekte als auch die Nebenwirkungen erhöhen oder verlängern.
Clarithromycin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie ein Substrat für CYPA3 sind, besonders, wenn das CYPA3 Substrat einen engen Sicherheitsbereich hat (z.B. Carbamazepin) und/oder das Substrat durch dieses Enzym umfassend metabolisiert wird. Dosisanpassungen sollten in Betracht gezogen werden und wenn möglich, die Serumkonzentrationen der Arzneimittel, die primär über CYPA3 metabolisiert werden in den Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, streng überwacht werden.
Bei folgenden Arzneimitteln ist bekannt oder es wird vemutet, dass sie über das gleiche CYPA3 Isoenzym metabolisiert werden:
Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Ergot Alkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin), Pimozid, Quinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam and Vinblastin. Arzneimittelwechselwirkungen mittels eines ähnlichen Mechanismus über ein anderes Isoenzym innerhalb des Cytochrom P450 Systems schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.
Wechselwirkungen müssen in Betracht gezogen werden mit:
– Clarithromycin-Vinorelbin
– Clarithromycin-Tipranavir
Antiarrhythmika
Es wurde in Post-Marketing Studien über „Torsade de pointes“ nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.
Omeprazol
Gesunden erwachsenen Probanden wurde Clarithromycin (alle 8 Stunden 500mg) in Kombination mit (40 mg) Omeprazol gegeben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin erhöht (Cmax, AUC 0–24 und t1/2 jeweils um 30 %, 89%bzw. 34%). Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert war 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin.
Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.
Theophyllin, Carbamazepin
Ergebnisse von klinischen Studien zeigen, dass es zu einer mäßigen aber statistisch relevanten Erhöhung

(p<0.05) der zirkulierenden Theophyllin und Carbamazepin Konzentration kommt, wenn eines der beiden Arzneimittel zusammen mit Clarithromycin angewendet wird. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

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

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache nach intravenöser Gabe und um das 7-fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, sollte der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich. Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das ZNS (z. B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für das Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von CYP3A und/oder Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen. Die Patienten sollten bezüglich klinischer Symptome einer Colchicin-Vergiftung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für das Efflux-Transporter P-Glycoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxinserumspiegel. Erhöhte Digoxinserumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhalten, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

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

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

Diese Wechselwirkungen sind bei intravenösen Infusionen von Clarithromycin eher unwahrscheinlich.

Phenytoin und Valproat

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

Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 × täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 × täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14-OH-Clarithromycin-Exposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28%. Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50% reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min soll die Clarithromycindosis um 75% reduziert werden unter Verabreichung geeigneter Darreichungsformen. Es soll die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden.

Itraconazol
Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin erhalten, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.
Saquinavir
Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) und Saquinavir (Gelatine- Weichkapsel, 1200 mg 3 x täglich) an 12 gesunde Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady-State (AUC) und einer maximalen Konzentration (C_{max}) von Saquinavir, die 177% bzw. 187% höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir. Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40% höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig angewendet werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Gelatine-Hartkapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem Saquinavir sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/ Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen
Kalzium-Kanal-Blocker
Blutdrucksenkung (Hypotonie), langsamer Herzschlag (Bradyarrhythmie) und Anstieg des Milchsäurewertes im Blut (Laktatazidose) wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil erhalten haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Studiendaten von mehr als 200 Schwangeren, die während des ersten Trimenons Clarithromycin erhielten, erbrachten keinen klaren Nachweis für teratogene Effekte oder Nebenwirkungen auf die Gesundheit des Neugeborenen. Die Daten einer begrenzten Anzahl Schwangerer, die während des ersten Trimenons Clarithromycin erhielten, weisen auf ein möglicherweise erhöhtes Abortrisiko hin. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Clarithromycin darf während der Schwangerschaft nur nach sorgsamer Risko-/Nutzenbewertung angewendet werden.
Stillzeit
Clarithromycin und sein aktiver Metabolit werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Kindern können daher Durchfall und Pilzinfektionen der Schleimhäute auftreten, so dass das Stillen gegebenenfalls abgebrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist in Erwägung zu ziehen. Der Nutzen einer Behandlung für die Frau ist gegen das mögliche Risiko für das Kind abzuwägen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Clarithromycin angwendet haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Brechreiz, Übelkeit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise mild in der Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein (siehe Abschnitt 4.8 b).
Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patienten mit oder ohne vorausgegangenen Infektionen mit Mycobakterien beobachtet.
b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
In der unten stehenden Tabelle wurden alle Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen von intravenösen Clarithromycinformen berücksichtigt.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
sehr häufig (≥1/10),
häufig (≥1/100, <1/10),
gelegentlich (≥1/1.000, <1/100),
selten (≥1/10.000, <1/1.000),

sehr selten (<1/10.000),
nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen, kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden).
Innerhalb jeder Häufigkeitsangabe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge ihrer Bedeutung angegeben, sofern die Bedeutung untersucht wurde.

Sehr häufig (≥1/10	***Häufig ≥ 1/100 to < 1/10***	***Gelegentlich ≥1/1.000 to <1/100***	***Nicht bekannt (kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
		Zellulitis, Kandidose, vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel, Erythrasma
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
		Leukopenie,	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			
		Anaphylaktoide Reaktion, Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
		Anorexie, verringerter Appetit	Hypoglykämie[2]
Psychiatrische Erkrankungen			
	Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems			
	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust, Dyskinesie, Benommenheit, Somnolenz[2], Tremor	Krampfanfälle, Verlust des Geruchssinns, Parosmie, Anosmie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
		Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste
Herzerkrankungen			
		Herzstillstand, Vorhofflimmern, QT-Intervallverlängerung[2], Extrasystole, Palpitation	„Torsade de pointes“[2], ventrikuläre Tachykardien
Gefäßerkrankungen			
	Vasodilation		Blutungen[2]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
		Asthma, Lungenembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Diarrhö[1,2], Erbrechen,Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis, Gastritis, Stomatitis, Glossitis, Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen			
	abnormer Leberfunktionstest	erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase; Leber und Gallenerkrankungen (z.B. Hepatitis, Leberfunktionsstörungen)	hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
	Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis, Pruritus, Urtikaria,	Stevens-Johnson-Syndrom[2], toxische epidermale Nekrolyse[2], Über-

			empfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
		Steifigkeit des Bewegungsapparats	Myopathie, Verschlimmerung einer Myasthenia gravis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
		Erhöhter Kreatininspiegel im Blut, erhöhter Ureaspiegel im Blut	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Phlebitis am Injektionsort	Schmerzen am Injektionsort, Entzündung am Injektionsort	Asthenie,	
Untersuchungen			
		Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis	abnormal Erhöhtes International Normalized Ratio[2], verlängerte Prothrombinzeit[2], abnorme Urinfarbe

[1] siehe Abschnitt a)
[2] siehe Abschnitt c)

c) Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen

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

In einigen wenigen Fällen wurde von einer Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, die in der Regel mit schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder begleitenden Medikationen in Zusammenhang stand (siehe Abschnitt 4.4).

Über Clostridium difficile assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4).

Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Stevens- Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse ist die Therapie mit Clarithromycin sofort abzubrechen. Geeignete Notfallmaßnahmen sind dringend einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Makroliden wurde bei Gabe von Clarithromycin eine QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie, und „Torsade de pointes“ selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde über eine Entzündung des Dickdarms (pseudomembranöse Kolitis) berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Deshalb sollte bei Patienten mit Durchfall der nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, diese Diagnose erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einigen Berichten über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicinen oder Allopurinol gegeben (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Es wurde über Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Es gibt Einzelfallberichte über Hypoglykämie, einige davon traten bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit oralen blutzuckersenkenden Mitteln oder Insulin auf (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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

Es besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des INR-Werts und der Prothrombinzeit, wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin verabreicht wird. In der Zeit, wo Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien erhalten, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

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

d) Kinder und Jugendliche

Klinische Studien in Kindern von 6 Monaten bis zu 12 Jahren wurden mit Clarithromycin Suspension für Kinder durchgeführt. Deshalb sollen Kinder unter 12 Jahren mit Clarithromycin Suspension für Kinder behandelt

werden. Es gibt nur unzureichende Daten für eine Dosis Empfehlung für intravenöses Clarithromycin in Patienten unter 18 Jahren.
Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, der Typ und der Schweregrad von Nebenwirkungen in Kindern denen von Erwachsenen entspricht.

e) Andere besondere Patientengruppen

Immunkomprimierte Patienten

In AIDS und anderen immunkomprimierten Patienten, die mit einer höheren Dosis von Clarithromycin über eine längere Zeit gegen Mycobakterien Infektionen behandelt wurden, war es oft schwierig zu unterscheiden, ob die Nebenwirkungen durch die Clarithromycingabe oder durch die zugrundeliegende HIV-Infektion oder der interkurrenten Krankheit kam.
In erwachsenen Patienten waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei Patienten, die eine tägliche Dosis von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin erhielten: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Verstopfung, Höhrverluste, Erhöhung der Serum Glutamat Oxalat Transaminase (SGOT) und der Serum Pyruvat Transaminase (SGPT). Weitere Nebenwirkungen mit seltener Häufigkeit waren: Dyspnoe, Schläfrigkeit und trockener Mund. Die Inzidenzen sind vergleichbar für Patienten, die mit 1000 mg and 2000 mg behandelt wurden, waren jedoch 3-4-fach häufiger in Patienten, die mit einer Gesamttagesdosis von 4000 mg Clarithromycin behandelt wurden.
In diesen immunkomprimierten Patienten wurde die Beurteilung der Laborwerte durch Analyse der Werte außerhalb des gravierend abnormalen Niveaus (z.B. extrem hohe oder niedrige Grenzen) für diesen Test durchgeführt. Auf Basis dieser Kriterien hatten 2%-3% der Patienten, die täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin erhielten, ungewöhnlich erhöhte Spiegel von SGOT und SGPT und ungewöhnlich niedrige weiße Blutzell- und Blutplättchenzahl.
Eine niedrige Prozentzahl der Patienten dieser beiden Dosisgruppen zeigte außerdem einen erhöhten Blut-Harnstoff-Stickstoff Wert. Leicht erhöhte Inzidenz für ungewöhnliche Werte wurden in Patienten, die 4000 mg täglich erhielten, für alle Parameter, außer der weißen Blutzellzahl, gefunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es deuten Berichte darauf hin, dass bei Aufnahme von großen Mengen Clarithromycin mit der Entstehung gastrointestinaler Symptome zu rechnen ist.
Ein Patient mit anamnestisch bekannter zyklothymer Depression nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und Hypoxämie.
Eine Überdosierung begleitende Nebenwirkungen sind durch Magenspülung und unterstützende Maßnahmen zu behandeln. Wie andere Makrolide, ist Clarithromycin nicht ausreichend hämo- oder peritoneal-dialysierbar.
Im Fall einer Überdosierung soll die Infusion von Clarithromycin sofort abgebrochen und alle geeigneten supportiven Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide
ATC-Code: J01FA09

Wirkmechanismus:

Clarithromycin ist ein semi-synthetisches Derivat von Erythromycin. Sein Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms von empfindlichen Erregern und unterdrückt die Proteinsynthese. Es ist hochaktiv gegen eine große Anzahl von aeroben und anaeroben gram-positiven und gram-negativen Organismen. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Clarithromycin ist im allgemeinen 2-fach niedriger als die MHK von Erythromycin.
Eine antibakterielle Wirkung kommt auch dem 14-Hydroxy-Metaboliten von Clarithromycin zu. Die MHK-Werte dieses Metaboliten sind gegenüber den MHK-Werten der Stammsubstanz entweder gleich oder um den Faktor 2 höher. Dies gilt nicht für H. influenzae, denn hierbei ist der 14-Hydroxy-Metabolit doppelt so aktiv wie die Stammverbindung.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Makrolid-Antibiotika beruht auf einer Veränderung der Zielstruktur für das Antibiotikum oder basiert auf Modifikationen und/oder aktivem Efflux des Antibiotikums.
Die Resistenzentwicklung kann über Chromosomen oder Plasmide vermittelt werden, und ist dabei induziert oder konstitutiv aktiv. Makrolid-resistente Bakterien generieren Enzyme welche die Adeninreste der ribosomalen RNA methylieren und so zu einer Inhibierung der Antibiotikabindung an das Ribosom führen. Makrolid-resistente Organismen sind im allgemeinen kreuzresistent zu Linkosamiden und Streptogramin B aufgrund der Methylierung der ribosomalen Bindungsstelle.
Clarithromycin ist ebenfalls ein starker Induktor diese Enzyms. Außerdem haben Makrolide eine starke bakteriostatische Wirkung aufgrund der Hemmung der Peptidyl- Transferase der Ribosomen.
Eine vollständige Kreuzresistenz besteht zwischen Clarithromyin, Erythromycin und Azithromycin.
Methycillin-resistent Staphylokokken und der Penicillin-resistente Streptococcus pneumoniae sind resistent gegenüber Makroliden wie Clarithromycin.

Grenzwerte

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

– Staphylococcus spp.: sensibel ≤ 2 µg/ml, resistent ≥ 8 µg/ ml
– Haemophilus spp.: sensibel ≤ 8 µg/ml
– Streptococcus spp. einschließlich S. pneumoniae: sensibel ≤ 0,25 µg/ml; resistent ≥ 1 µg/ml

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

– Haemophilus influenzae: sensibel ≤ 1 mg/L, resistent > 32 mg/L
– Haemophilus parainfluenzae: sensibel ≤ 1 mg/L, resistent > 32 mg/L
– Moraxella catarrhalis: sensibel ≤ 0,25 mg/L, resistent > 0,5 mg/L
– Staphylococcus aureus,einschließlich MRSA and MSSA: sensibel ≤ 1 mg/L, resistent > 1 mg/L
– Streptococcus pneumoniae: sensibel ≤ 0,25 mg/L, resistent > 0,5 mg/L
– Streptococcus pyogenes: sensibel ≤ 0,25 mg/L, resistent > 0,5 mg/L

Empfindlichkeit

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

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

Staphylococcus aureus, Methicillin resistent oder Erythromycin resistent
Andere Mikroorganismen
Mycobacterium tuberculosis

* Hinweise zur Resistenz siehe Resistenzmechanismen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Ein einer single-dose Studie, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, wurde Clarithromycin i.v. in Dosen von 75, 125, 250 oder 500 mg in 100 ml Infusionsvolumen über 30 Minuten und 500, 750 oder 1000 mg in 250 ml Infusionsvolumen über 60 Minuten gegeben. Die maximale Plasmakonzentration (Cmax) des Arzneimittels betrug 5,16 µg/ml nach Gabe von 500 mg bis zu 9,4 µg/ml nach Gabe der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion). Die maximale Plasmakonzentration (Cmax) des Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin reichte von 0,66 µg/ml nach Gabe von 500 mg bis zu 1,06 µg/ml nach Gabe der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion).

In der Endphase war die Plasma Halbwertszeit von Clarithromycin dosisabhängig und reichte von 3,5 Stunden nach der 500 mg Dosis bis zu 4,5 Stunden nach der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion). Die berechnete Plasma Halbwertszeit des Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin zeigte ein gewisse Dosisabhängigkeit bei höheren Dosen und reichte von 7,3 Stunden nach der 500 mg bis zu 9,3 Stunden nach der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion). Die durchschnittliche AUC (area under the curve) zeigte einen leicht nicht-linearen dosisabhängigen Anstieg für das Arzneimittel von 22,29h.µg/ml nach der 500 mg Dosis bis zu 53,26h.µg/ml nach der 100 mg Dosis. Für den Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin reichte diese von 8,16 h.µg/ml nach der 500 mg Dosis bis zu 14,76h.µg nach der 1000 mg Dosis (60-minütige Infusion).

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Gabe wurde ein Bezug der Toxizität zu Dosis, Behandlungsdauer und Tierspezies ermittelt. Bei allen Spezies wurden erste Zeichen von Toxizität in der Leber beobachtet und zwar innerhalb der ersten 14 Tage in Hunden und Affen. Die Spiegel der sytemischen Exposition, bei der diese Toxizität auftrat, ist nicht bekannt, jedoch waren die toxischen Dosen in mg/kg deutlich höher als die therapeutischen Dosen, die für den Menschen empfohlen sind.

In vitro und in vivo Studien zeigen für Clarithromycin kein genotoxisches Potenzial.

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

Es wurden keine anderen toxisch relevanten Auffälligkeiten bei Dosen, die für die Behandlung am Patienten empfohlen werden, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel Clarithromycin Hikma darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Kompatibilitäten mit anderen intravenösen Verdünnungslösungen wurden nicht untersucht.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Rekonstitution: bei Lagerung unter 25°C die Lösung innerhalb von 24 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2°C-8°C) innerhalb von 48 Stunden verbrauchen.
Verdünnung
nach Rekonstitution: bei Lagerung unter 25°C die fertige Lösung innerhalb von 6 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2°C-8°C) innerhalb von 48 Stunden verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen: 1 und 10 Durchstechflasche(n)
Typ II Glas-Durchstechflaschen, Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminium flipp-off Kappen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte Lösung muss vor der Anwendung auf Ausfällungen und Verfärbungen visuell überprüft werden. Sollte das Aussehen der Lösung sich verändert haben oder das Behältnis beschädigt sein, ist die Lösung zu verwerfen. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Nur zur Einmalentnahme.
Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist wie folgt herzustellen:
1. Rekonstitution:
Zu Herstellung der Stammlösung von Clarithromycin Hikma geben Sie 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die 500 mg Durchstechflasche. Verwenden Sie nur steriles Wasser für Injektionszwecke, da andere Verdünnungslösungen während der Rekonstitution Präzipitationen auslösen können. Verwenden Sie keine Verdünnungslösungen mit Konservierungsmitteln oder anorganischen Salzen.
Hinweis: Wenn die Lösung wie oben beschrieben hergestellt wird, hat die entstandene Lösung einen effektiven antimikrobiellen Schutz; jeder ml enthält 50 mg Clarithromycin.
Die rekonstituierte Lösung soll bei Lagerung unter 25°C innerhalb von 24 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2°C -8°C) innerhalb von 48 Stunden verbraucht werden.
2. Verdünnung nach Rekonstitution:
Die rekonstituierte Lösung (500 mg in 10 ml Wasser für Injektionszwecke) wird vor der Anwendung zu mindestens 250 ml einer der folgenden Verdünnungslösungen gegeben:
5% Glucose in Ringer-Laktat-Lösung, 5% Glucose, Ringer-Lakat-Lösung, 5% Glucose in 0,3% Natriumchlorid-Lösung, 5% Glucose in 0,45% Natriumchlorid-Lösung, 0,9% Natriumchlorid.
Diese fertige Lösung muss bei Lagerung unter 25° C innerhalb von 6 Stunden, bei Lagerung im Kühlschrank (2° C bis 8° C) innerhalb von 48 Stunden verbraucht werden.
Verabreichen Sie keine Chemikalien- oder andere Arzneimittel-Lösungen, die Clarithromycin enthalten, wenn vorher die physikalische und chemische Stabilität nicht bestimmt wurde.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

1–31772

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Jänner 2013.

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.