Klacid Uno-Filmtabletten mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 500 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 115 mg Lactose Monohydrat pro Tablette
Natriumgehalt: 15,3 mg Natrium pro Tablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung.
Gelbe, ovale Tablette mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Klacid Uno eignet sich zur Behandlung folgender, durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursachten, Infektionen:

Infektionen des unteren Respirationstraktes:
wie z.B. Bronchitis und Pneumonie.

Infektionen des oberen Respirationstraktes:
wie z.B. Sinusitis und Pharyngitis.

Infektionen der Haut und Weichteile:
wie z.B. Follikulitis, Zellulitis und Erysipel.

Wie bei anderen Antibiotika auch, wird bei der Verabreichung von Klacid Uno empfohlen, die lokale Resistenzsituation und die medizinische Praxis zur Verschreibung von Antibiotika zu berücksichtigen. Klacid Uno ist indiziert bei Erwachsenen und Kindern von 12 Jahren oder älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:
Die üblicherweise empfohlene Dosierung von Klacid Uno bei Erwachsenen beträgt eine 500 mg Tablette mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung täglich, eingenommen mit einer Mahlzeit. Bei schwerwiegenderen Infektionen kann die Dosis auf zwei 500 mg Tabletten mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung, auf einmal eingenommen, gesteigert werden. Die Dosis muss täglich zur selben Tageszeit eingenommen und unzerkaut geschluckt werden. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 – 14 Tage.

Kinder über 12 Jahre:
Es gilt die für Erwachsene übliche Dosierung.

Kinder unter 12 Jahre:
Die Anwendung von Klacid Uno wurde an Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht. Klinische Studien mit Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren wurden mit Klacid Granulat für orale Suspension durchgeführt. Die Anwendung von Klacid Uno ist für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. Es wird empfohlen, Klacid Granulat für orale Suspension zu verwenden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min soll die Dosierung auf die Hälfte reduziert werden, z.B. 250 mg einmal täglich, oder 250 mg zweimal täglich bei schwereren Infektionen. Da die Tablette nicht geteilt werden kann, kann die Dosis von 500 mg nicht reduziert werden. Klacid Uno darf nicht von Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von <30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3) eingenommen werden. Klacid Filmtabletten mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung können von dieser Patientengruppe eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).
Die übliche Therapiedauer beträgt 6 bis 14 Tage. Die Behandlungsdauer soll bei diesen Patienten 14 Tage nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Makrolidantibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Arzneimitteln, die Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Terfenadin enthalten, ist kontraindiziert, da dies zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de pointes führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Verabreichung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden (z.B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da dies zu einer Ergot-Vergiftung führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und oral eingenommenen Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Da die Dosis von 500 mg täglich nicht reduziert werden kann, ist Klacid Uno bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2).
Clarithromycin darf nicht an Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (Risiko für Verlängerung der QT-Zeit).

Clarithromycin darf nicht an Patienten verabreicht werden, die schon an QT-Verlängerung oder Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsade de pointes in der Anamnese litten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA Reduktasehemmern (Statinen) eingenommen werden, die in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), da ein erhöhtes Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitt 4.4).
Clarithromycin soll nicht an Patienten, die an schwerer Leberfunktionsstörung und einer Nierenfunktionsstörung leiden, verabreicht werden.
Wie auch bei anderen starken CYP3A4-Hemmern, darf Clarithromycin nicht gleichzeitig mit Colchicin verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt soll Clarithromycin nicht an schwangere Frauen verschreiben, ohne vorher sorgfältig das Nutzen/Risikoprofil abgewogen zu haben, insbesondere in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2).
In erster Linie wird Clarithromycin über die Leber ausgeschieden. Vorsicht ist daher geboten bei Verabreichung des Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Ebenfalls Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mäßiger bis schwerwiegender Nierenschädigung (siehe auch Abschnitt 4.3).
Fälle von Leberversagen mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8) wurden berichtet. Manche Patienten hatten eine bestehende Lebererkrankung oder andere hepatotoxische Medikamente eingenommen. Die Patienten sollen angewiesen werden, die Therapie zu unterbrechen und Ihren behandelnden Arzt zu kontaktieren, wenn Sie Zeichen oder Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, z.B. Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder druckempfindliches Abdomen.
Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann.
Clostridium difficile assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin berichtet, die in Form eines leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten können. 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. CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten.. Darum soll eine Beendigung der Clarithromycintherapie unabhängig von der Indikation erwogen werden. Eine mikrobiologische Austestung sollte durchgeführt und eine adäquate Therapie begonnen werden. Medikamente, die die Peristaltik hemmen, sollen vermieden werden.
Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin- Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Triazolobenzodiazepinen, wie z.B. Triazolam und Midazolam intravenös, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).
Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Medikamenten, wie z.B. von Aminoglykosiden. Die Vestibular- und Hörfunktion sollte während und nach der Therapie überprüft werden.
Auf Grund des möglichen Risikos für QT-Verlängerung sollte Clarithromycin nur mit Vorsicht bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Hypomagnesiämie und Bradykardie (<50 Schläge/min), oder bei der gleichzeitigen Verabreichung von Medikamenten, die zu einer QT Zeit Verlängerung führen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
Clarithromycin darf nicht an Patienten mit kongenitaler oder dokumentierten erworbenen QT-Verlängerung oder einer ventrikulären Arrhythmie in der Krankengeschichte verabreicht werden, (siehe Abschnitt 4.3).
Pneumonie: In Anbetracht der neu entstehenden Resistenz von Streptococcus pneumonieae auf Makrolide ist eine Sensitivitätstestung vor der Verschreibung von Clarithromycin gegen die ambulant erworbene Pneumonie wichtig. Bei der im Krankenhaus erworbenen Pneumonie soll Clarithromycin in Kombination mit zusätzlich geeigneten Antibiotika eingesetzt werden.
Leichte bis moderate Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Diese Infektionen werden oftmals durch Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes hervorgerufen, beide Erreger könnten auf Makrolide resistent sein. Daher soll ein Empfindlichkeitstest durchgeführt werden. In Fällen, bei denen Betalaktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z.B. Allergie), sind andere Antibiotika, wie z.B. Clindamycin, die Arzneimittel der ersten Wahl.
Derzeit erscheinen Makrolide nur zur Behandlung von einigen Haut- und Weichteilgewebeerkrankungen geeignet, wie jene welche durch Corynebacterium minutissimum hervorgerufen werden, bei Akne vulgaris, Erysipel , und in Situationen, wenn Penicillin nicht angewendet werden kann.
Im Falle einer schweren, akuten Hypersensitivitätsreaktion, wie z.B. Anaphylaxie, Stevens- Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, DRESS Syndrom (Drug Rash with eosinophilia and systemic symptoms), muss die Clarithromycintherapie sofort unterbrochen werden und eine geeignete Therapie dringend

eingeleitet werden.
Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimittel, welche das Cytochrom CYP3A4 Enzym induzieren soll Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
HMG-CoA Reduktase Hemmer (Statine): Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es sollte Vorsicht angewendet werden, wenn Clarithromycin mit anderen Statinen verschrieben wird. Es liegen Berichte von Rhabdomyolyse bei Patienten vor, welche Clarithromycin und Statine gemeinsam eingenommen hatten. Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. In Fällen, in denen die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Statin-Dosis zu verschreiben. Die Verwendung eines Statins, welches nicht von der CYP3A Metabolisierung abhängig ist (z.B. Fluvastatin) kann angestrebt werden (siehe Abschnitt 4.5).
Orale Antidiabetika/Insulin: Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie z.B. Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann eine signifikante Hypoglykämie zur Folge haben. Ein sorgfältiges Glukosemonitoring wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Orale Antikoagulantien: Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Warfarin ist das Risiko für eine signifikante Anhebung der INR und schwerwiegende Hämorrhagien erhöht (siehe Abschnitt 4.5). Die INR und die Prothrombinzeit sollte regelmäßig kontrolliert werden, wenn Clarithromycin und orale Antikoagulantien gleichzeitig verabreicht werden.
Wie bei anderen Antibiotika kann es bei Langzeitverabreichung zum Überhandnehmen nicht empfindlicher Keime oder Pilze kommen. Wenn eine Superinfektion auftritt, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.
Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden, wie z.B. Lincomycin und Clindamycin sollte geachtet werden.

Sonstige Bestandteile

Jede Tablette enthält 115 mg Lactose Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditäten Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Klacid Uno nicht einnehmen.
Jede Tablette enthält 15,3 mg (0,665 mol) Natrium. Patienten mit einer kontrollierten Natriumdiät sollen dies berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin bei gleichzeitiger Anwendung mit Cisaprid, die Plasmaspiegel von Cisaprid, erhöht. Dies könnte in QT-Verlängerung und kardialen Arrhythmien, wie Kammertachykardie, ventrikulärer Rhythmusstörungen und Torsades de pointes führen. Ähnliche Effekte wurden bei der gleichzeitigen Einnahme von Clarithromycin und Pimozid beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).
Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, was in einen erhöhten Terfenadinspiegel resultiert, welcher gelegentlich kardiale Arrhythmien, wie QT-Verlängerung, Kammertachykardie, ventrikuläre Rhythmusstörungen und Torsades de pointes hervorruft (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Probanden, führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer 2-3 fachen Erhöhung des Serumspiegels des Säuremetaboliten von Terfenadin und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, welches aber nicht zu einem klinisch erkennbaren Effekt führte. Gleiche Effekte wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotalkaloide

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

HMG-CoA Reduktase Hemmer (Statine)

Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden, und sich durch die gleichzeitige Anwendung deren Plasmakonzentration erhöht, was ein erhöhtes Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse mit sich bringt. Es liegen Berichte von Rhabdomyolyse bei Patienten vor, welche Clarithromycin und diese Statine gemeinsam eingenommen hatten. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin für die Behandlungsdauer unterbrochen werden.
Vorsicht ist angebracht, wenn Clarithromycin mit anderen Statinen verschrieben wird. In Situationen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Statin-Dosis zu verschreiben. Die Verwendung eines Statins, welches nicht von der CYP3A Metabolisierung abhängig ist (z.B. Fluvastatin) kann in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf Zeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Arzneimittel, welche das CYP3A induzieren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Jo-

hanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin beeinflussen. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycinspiegel mit verringerter Wirksamkeit führen.
Weiters könnte es notwendig sein, die Plasmaspiegel der CYP3A induzierenden Substanz zu überwachen, die auf Grund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin höher sein können (siehe auch Produktinformation für den verabreichten CYP3A Inhibitor). Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin führt zu erhöhten Rifabutinspiegel und verringerten Clarithromycinspiegel und zugleich zu einem erhöhten Uveitisrisiko.
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:

Fluconazol

Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunde Probanden führte zu einem Anstieg der mittleren minimalen Steady-State-Konzentration (C_{min}) von Clarithromycin und zu einem Anstieg der AUC (area under the curve) um 33% bzw. 18%. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten, 14 (R)-Hydroxyclarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Gabe von 200 mg Ritonavir alle 8 Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden in einer deutlichen Hemmung des Clarithromycin-Metabolismus resultiert. Die maximale Konzentration von Clarithromycin (C_{max}) stieg um 31%, die minimale Konzentration (C_{min}) von Clarithromycin stieg um 182% und die AUC stieg um 77% bei der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir. Hauptsächlich wurde eine vollständige Inhibierung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin bemerkt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Jedoch sollen die folgenden Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gemacht werden: für Patienten mit einer Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50% reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <30ml/min, sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75% verringert werden. Clarithromycindosierungen von >1g/Tag sollen nicht gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht werden.
Ähnliche Dosisanpassungen sollen bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion vorgenommen werden, bei denen Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit anderen HIV Proteaseinhibitoren einschließlich Atazanavir und Saquinavir (siehe Abschnitt bidirektionale pharmakokinetische Wechselwirkungen) verabreicht wird.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom- P450-Stoffwechselsystems, wie z.B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können die Verstoffwechslung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts - 14(R)-Hydroxyclarithromycin - erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14 (R)-Hydroxyclarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, kann der erwünschte Therapieerfolg durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

Etravirine

Die Verfügbarkeit von Clarithromycin war durch Etravirine vermindert, allerdings war die Konzentration des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine reduzierte Wirksamkeit gegen Mycobakterium avium Komplex (MAC) aufweist, kann die generelle Wirksamkeit gegen dieses Pathogen verändert sein. Deshalb sollen für die Behandlung von MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittelstoffwechsel hemmt, daher kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimittel, die bekannterweise CYP3A Substrate sind, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann. Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z.B. Carbamazepin) aufweist und/oder das Substrat sehr stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.
Dosisanpassungen sollen in Erwägung gezogen werden und wenn möglich, die Serumkonzentrationen jener Arzneimittel, welche primär über CYP3A metabolisiert werden, engmaschig bei Patienten mit Clarithromycintherapie kontrolliert werden.
Die folgenden Arzneimittel oder Arzneimittelklassen sind bekannt oder im Verdacht, über das gleiche CYP3A Isoenzym metabolisiert zu werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramin, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikaogulantien (z.B. Warfarin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin, dies stellt jedoch keine vollständige Auflistung dar. Arzneimittel, welche durch ähnliche

Mechanismen aber durch andere Isoezyme innerhalb des Cytochrom P450 Systems interagieren schließen Phenytoin Theophyllin und Valproat ein.

Antiarrhythmika

Es wurde über „Torsade de Pointes“ nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung kontrolliert werden. Eine therapiebegleitende Überwachung der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe wird empfohlen.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Hypoglykämie nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid vor. Daher sollen die Glukosespiegel im Blut während einer gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

Orale Antidiabetika/Insulin:

Die gemeinsame Anwendung von Clarithromycin mit bestimmten Antidiabetika, wie z.B. Nateglinid und Repaglinid, kann durch die durch Clarithromycin verursachte CYP3A-Hemmung eine signifikante Hypoglykämie zur Folge haben. Ein sorgfältiges Glukosemonitoring wird empfohlen.

Omeprazol

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

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil würde wahrscheinlich zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

Theophyllin und Carbamazepine

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen einen mäßigen, aber statistisch signifikanten ($p \leq 0{,}05$) Anstieg der zirkulierenden Theophyllin- oder Carbamazepinspiegel bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit einer dieser Substanzen. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Acenocoumarol)

In Einzelfällen kann es bei kombinierter Gabe von Clarithromycin und oralen Antikoagulantien zur Wirkungsverstärkung bis hin zu toxischen Effekten dieser Arzneimittel kommen. Die Inernational normalized ratio (INR) oder Prothrombinzeit (Quickwert) sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung für Tolterodin erfolgt über das 2D6 Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung hauptsächlich über CYP3A.

In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann bei schwachen CYP2D6-Metabolosierern bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin Tabletten (500 mg zwei mal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache nach intravenöser Gabe und um das 7-fache nach oraler Gabe. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam und Clarithromycin soll vermieden werden. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, soll 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 klinisch relevante Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Wechselwirkungen und Störungen des Zentralnervensystems (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

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

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

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

Andere Interaktionen

Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin mit anderen ototoxischen Medi-

kamenten, speziell mit Aminoglykosiden (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Colchicin ist Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin und andere Makrolide inhibieren bekannterweise CYP3A und PGP. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Colchicin-Vergiftung führen.

Patienten sollten bezüglich klinischer Symptome einer Colchicin-Vergiftung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen PGP. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, 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 einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

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

Da Clarithromycin anscheinend die Aufnahme des gleichzeitig oral verabreichten Zidovudin hemmt, kann diese Interaktion großteils durch eine um vier Stunden versetzte Einnahme der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin vermieden werden. Diese Interaktion scheint nicht bei HIV-infizierten Kindern, die Clarithromycinsuspension gleichzeitig mit Zidovudin oder Dideoxyinosin einnehmen, aufzutreten. Diese Interaktion ist nach intravenöser Gabe von Clarithromycin unwahrscheinlich.

Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen oder Publikationen über Interaktionen mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Substanzen, welche nicht über CYP3A verstoffwechselt werden, nämlich z.B. Phenytoin und Valproat. Serumspiegelbestimmungen werden für diese Präparate empfohlen, wenn diese gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden. Erhöhte Konzentrationen wurden berichtet.

Bidirektionale Pharmakokinetikinteraktionen

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 x täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 x täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14(R)-Hydroxyclarithromycinexposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28%. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50% reduziert werden. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance <30 ml/min soll die Clarithromycindosis um 75% reduziert werden, es stehen geeignete Darreichungsformen wie Klacid Filmtabletten mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung oder Klacid Suspensionen zur Verfügung (möglicherweise werden nicht alle Darreichungsformen vermarktet). Es soll die Tagesmaximaldosis von 1 g Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden.

Kalziumkanalblocker

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Kalziumkanalblockern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem) ist wegen des Risikos von Hypotonie Vorsicht geboten. Die Plasmakonzentrationen von sowohl Clarithromycin als auch von Kalziumkanalblockern können durch die gegenseitige Wechselwirkung erhöht sein. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Verapamil wurde bei Patienten Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose beobachtet.

Itraconazol

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

Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptome 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 Pharmakokinetikinteraktion.Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapsel, 1200 mg 3 x täglich) an 12 gesunden Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady-State (AUC) und maximalen Konzentrationen (C_{max}) von Saquinavir, die 177% bzw. 187% höher lagen als bei der alleinigen Gabe von Saquinavir.Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40% höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin.Keine Dosisan-

passung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden.Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit der Weichgelatinekapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatinekapseln.Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem Saquinavir sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/ Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe oberen Abschnitt, Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin)

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Sicherheit von Clarithromycin in der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse von Studien mit Mäusen, Ratten, Hasen und Affen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko nicht empfohlen.

Stillzeit:

Die Sicherheit von Clarithromycin in der Anwendung während der Stillzeit ist nicht belegt. Clarithromycin wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

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

Es gibt keine Angaben über die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit. Vor der Entscheidung ob ein Patient Auto fahren oder Maschinen bedienen kann, soll das Auftreten von Benommenheit, Vertigo, Verwirrtheit und Desorientierung, welche nach der Einnahme des Medikaments auftreten können, beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Clarithromycintherapie bei Erwachsenen und Kindern sind Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind üblicherweise von leichter Intensität und in Übereinstimmung mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolidantibiotika. (siehe Abschnitt b des Abschnitts 4.8)

In klinischen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen Patienten mit oder ohne vorbestehenden Mykobakterieninfektionen.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt unerwünschte Ereignisse aus klinischen Studien und nach Markteinführung mit Clarithromycin Filmtabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension, Trockensubstanz zur Infusionsbereitung und Filmtabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Jene Ereignisse, die einen zumindest möglichen Kausalzusammenhang mit Clarithromycin haben, sind nach Organsystem und Häufigkeiten angeführt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100) und nicht bekannt (Ereignisse nach Markteinführung, Häufigkeit kann aus den bestehenden Daten nicht ermittelt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben, wenn dieser bekannt ist.

Organsystem	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100 bis <1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	Nicht bekannt* (kann aus den bestehenden Daten nicht ermittelt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis[1], Candidiasis, Gastroenteritis[2], Infektion[3], Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Colitis, Erysipel,
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie[4], Thrombozythämie[3], Eosinophilie[4]	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems[5]			Anaphylaktische Reaktion[1], Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstgefühl, Nervosität[3], Schreien[3]	Psychotische Störung, Verwirrung, Depersonalisation, Depression, Desorientierung,

				Halluzination, abnormale Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmackstörung	Bewusstseinsverlust[1], Dyskinesie[1], Schwindelgefühl, Schläfrigkeit[6], Tremor	Krämpfe, Verlust des Geschmacksinns, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Vertigo, beeinträchtigtes Hörvermögen, Tinnitus	Gehörlosigkeit
Herzerkrankungen			Herzstillstand[1], Vorhofflimmern[1], QT Verlängerung im Elektrokardiogramm[7], Extrasystolen[1], Herzrasen	Torsade de pointes[7], ventrikuläre Tachykardie[7]
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation[1]		Blutung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums			Asthma[1], Nasenbluten[2], Pulmonalembolie[1]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Diarrhoe[9], Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Oesophagitis[1], gastroösophageale Refluxerkrankung[2], Gastritis, Proktalgie[2], Stomatitis, Glossitis, Bauchblähung[4], Verstopfung, trockener Mund, Aufstoßen, Blähung	Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnormaler Leberfunktionstest	Cholestase[4], Hepatitis[4], erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase[4]	Leberversagen[10], hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis[1], Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Hautausschlag[3]	Stevens-Johnson Syndrom[5], toxische Epidermalnekrolyse[5], Arzneimittelinduzierter Ausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe[3] muskuloskelettale Steifheit[1], Myalgie[2]	Rhabdomyolyse[2,11**], Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhtes Blutkreatinin[1], erhöhter Blutharnstoff[1]	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankun-	Phlebitis an	Schmerzen an	Malaise[4],	

gen und Beschwerden am Verabreichungsort	der Injektionsstelle[1]	der Injektionsstelle[1], Entzündung an der Injektionsstelle[1]	Fieber[3], Asthenie, Brustschmerzen[4], Schüttelfrost[4], Müdigkeit[4]	
Untersuchungen			Abnormale Albumin Globulin Rate[1], erhöhte alkalische Phosphatase des Blutes[4], erhöhte Laktatdehydrogenase des Blutes[4]	Erhöhung der Internationalen normalisierten Rate[8], verlängerte Prothrombinzeit[8], abnormale Urinfarbe

* Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Bevölkerungsgruppe unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit verlässlich abzuschätzen oder einen Kausalzusammenhang mit der Arzneimittelanwendung herzustellen. Die Patientenexposition mit Clarithromycin wird auf mehr als 1 Milliarde Patienten-Behandlungstage geschätzt.

** In einigen der Berichten über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gemeinsam mit anderen Arzneimitteln verabreicht, die auch mit Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht werden können wie z.B. Statine, Fibrate, Colchicin oder Allopurinol.

[1] unerwünschte Ereignisse berichtet nur für die Trockensubstanz zur Infusionsbereitung

[2] unerwünschte Ereignisse berichtet nur für die Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung

[3] unerwünschte Ereignisse berichtet nur für Granulat zur Herstellung einer oralen Suspension

[4] unerwünschte Ereignisse berichtet nur für Filmtabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

[5,7,9,10] Siehe Abschnitt a)

[6,8,11] Siehe Abschnitt c)

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen beim Einstich in das Gefäß und Entzündung an der Injektionsstelle sind spezifisch nach Gabe von intravenösem Clarithromycin.

In einigen der Berichte über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gemeinsam mit anderen Arzneimitteln verabreicht, die mit Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht werden können, wie z.B. Statine, Fibrate, Colchicin oder Allopurinol (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es gab Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Effekten des Zentralnervensystems (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrung) bei der gleichzeitigen Einnahme von Clarithromycin und Triazolam. Die Beobachtung der Patienten auf verstärkte pharmakologische Effekte auf das ZNS wird daher vorgeschlagen (siehe Abschnitt 4.5).

Es gab vereinzelt Berichte über Clarithromycin-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung im Stuhl, davon traten die meisten bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionalen Störungen des Gastrointestinaltraktes mit einer verkürzten gastrointestinalen Passage auf. In einigen Berichten wurden diese Tablettenreste auch im Zusammenhang mit Diarrhoe berichtet. Es wird daher empfohlen, dass Patienten, welche Tablettenreste im Stuhl vorfinden und keine Besserung des Gesundheitszustandes erfahren, auf eine andere Formulierung umgestellt werden sollen (z.B. Suspension) oder auf ein anderes Antibiotikum.

Spezielle Bevölkerungsgruppen: Unerwünschte Ereignisse bei immunsuppressierten Patienten (siehe Abschnitt e).

d) Kinder

Klinische Studien an Kindern wurden mit Clarithromycin Granulat für orale Suspension im Alter von 6 Monaten bis zu 12 Jahren durchgeführt. Darum sollen Kinder unter 12 Jahren Clarithromycin Granulat für orale Suspension erhalten. Auf Grund unzureichender Daten kann die intravenöse Darreichungsform Patienten unter dem 18. Lebensjahr nicht empfohlen werden.

Frequenz, Art und Schwere der unerwünschten Ereignisse wird für Kinder gleichermaßen wie für Erwachsene erwartet.

e) Andere spezielle Bevölkerungsgruppen

Immunsuppressierte Patienten

In AIDS- oder anderen immunsuppressierten Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit höheren Dosen Clarithromycin gegen Mykobakterieninfektionen behandelt wurden, war es oftmals schwierig zu unterscheiden, ob unerwünschte Ereignisse möglicherweise mit Clarithromycin assoziiert sind oder Anzeichen der zugrundeliegenden Erkrankung des Human Immunodeficiency Virus (HIV) oder interkurrenter Erkrankungen sind.

Bei erwachsenen Patienten, die mit täglichen Dosen von 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Ereignisse: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum Glutamat-Oxalacetat-Transferase (SGOT) und der Serum Glutamin Pyruvat Transaminase (SGPT). Weitere Ereignisse mit geringer Frequenz waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und trockener Mund. Die Inzidenzen wa-

ren vergleichbar mit Patienten, die mit 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden, aber waren generell 3 bis 4 fach höher in jenen Patienten, die eine tägliche Maximaldosis von 4000 mg Clarithromycin erhielten.
In diesen immunsuppressierten Patienten wurden Erhöhungen der Laborwerte erkannt, indem die Werte außerhalb der Norm (z.B. extrem hohe oder niedrige Werte) für den spezifischen Test analysiert wurden. Auf Basis dieser Kriterien hatten ca. 2% bis 3% jener Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, schwerwiegend abnormal erhöhte Werte von SGOT und SGPT und abnormal niedrige Anzahl von weißen Blutzellen und Blutplättchen. Eine geringere Anzahl von Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen hatten auch erhöhte Harnstoff und Stickstoff Werte im Blut. Eine geringfügig höhere Inzidenz an abnormalen Werten für alle Parameter außer den weißen Blutzellen, wurde bei Patienten bemerkt, welche 4000 mg täglich erhielten.

4.9 Überdosierung

Berichte zeigen, dass nach Aufnahme größerer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwartet sind. Ein Patient hatte eine Krankengeschichte von bipolaren Störungen nach der Aufnahme von acht Gramm Clarithromycin und zeigte einen beeinträchtigten Mentalzustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxie.
Bei Komplikationen nach Überdosierung soll noch nicht resorbiertes Clarithromycin eliminiert werden und unterstützende Maßnahmen getroffen werden. Clarithromycin ist wie andere Makrolide nicht hämodialysierbar und durch Peritonealdialyse nicht zu entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

ATC Klassifikation:

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

Wirkungsmechanismus

Clarithromycin ist ein Antibiotikum aus der Reihe der Makrolid-Antibiotika. Die antibakterielle Wirkung beruht auf einer Hemmung der intrazellulären Proteinsynthese empfindlicher Bakterien. Selektiv verbindet es sich mit den 50 S-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen und verhindert so die Translokation aktivierter Aminosäuren.
Clarithromycin besitzt eine relevante bakterielle Wirkung gegen verschiedene Bakterienstämme. Diese Erreger umfassen H. influenzae, S. pneumoniae, S. pyogenes, S. aureus, M. catarrhalis, H. pylori, C. pneumoniae, M. pneumoniae, L. pneumophila, M. avium und M. intracellulare.
Der 14(R)-Hydroxymetabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Muttersubstanz, weist ebenso antibakterielle Wirkung auf. Der Metabolit ist für die meisten Erreger einschliesslich Mycobacterium spp. weniger wirksam als die Ausgangssubstanz. Eine Ausnahme ist Haemophilus influenzae, wogegen der Metabolit 1 – 2 mal aktiver als die Ausgangsverbindung ist. Je nach Art des untersuchten Teststamms zeigen Clarithromycin und der Metabolit in vitro und in vivo eine additive oder synergistische Wirkung.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Clarithromycin wird in Körpergeweben und Körperflüssigkeiten in hohen Konzentrationen angereichert. Auf Grund der hohen Gewebegängigkeit sind die intrazellulären Konzentrationen höher als die Serumkonzentrationen.
Die Clarithromycinkonzentrationen sind im Mandel- und Lungengewebe 2 – 6fach höher als die Serumkonzentrationen. Die Gewebe und Serumkonzentrationen, die mit der Tablette mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung in Abbott-Studien erzielt wurden, sind in der Tabelle angeführt.

Mittlere Clarithromycin Konzentration [250 mg 2 x täglich]		
Gewebeart	Gewebe	Serum
Tonsillen	1,6 µg/g	0,8 µg/ml
Lunge	8,8 µg/g	1,7 µg/ml

Die Pharmakokinetik der oral verabreichten Klacid Uno-Filmtablette mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung wurde an Erwachsenen untersucht (siehe Abschnitt 5.2) und mit Clarithromycin 250 mg und 500 mg Tabletten mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung verglichen. Das Ausmaß der Absorption - area under curve (AUC) - war bei gleicher Tagesdosis äquivalent. Durch die äquivalenten AUCs werden gleiche Gewebespiegel wie für die Tabletten mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung erwartet.
In einer Studie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Clarithromycinkonzentrationen in der Epithelialflüssigkeit der Lunge (ELF) nach der Verabreichung der Tablette mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung 24 Stunden lang über 1 µg/ml und bis zu 18 Stunden lang über 10 µg/ml blieb. Bei den meisten Probanden blieben die Clarithromycinkonzentrationen in der ELF ca. 30fach höher als im Plasma und dieses Verhältnis zeigte sich unabhängig von der Formulierung und dem Meßzeitpunkt. Eine Peakkonzentration über 40 µg/ml wurde bei der Formulierung mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung beobachtet, die eine extensive Aufnahme von Clarithromycin in das Lungengewebe widerspiegelt. Dieser Wert liegt weit über der minimalen Hemmkonzentration (MIC) aller gängigen, zu einer ambulant erworbenen respiratorischen Erkran-

kung führenden Pathogene.
Clarithromycin reichert sich stark in den Alveolarmakrophagen (AM) an, mit AM-Werten für die meisten Probanden, die ca. um das 100 – 600fache über den Plasmawerten und um das 4 – 18fache über den ELF-Werten liegen. Die Konzentrationen des 14(R)-Hydroxyclarithromycins in den AM war bei manchen Probanden nicht quantitativ bestimmbar und ziemlich variabel, die AM-Werte sind aber für die Tabletten mit veränderter und sofortiger Wirkstoff-Freisetzung gleich. Die Konzentrationen in den AM waren größer als die im Plasma, aber die Akkumulierung war für den Metaboliten geringer als für die Ausgangssubstanz.

Resistenzmechanismen

Erworbene Makrolid-Resistenz in S. pneumoniae, S. pyogenes und S. aureus wird durch einen von zwei Mechanismen (d.h. erm und mef oder msr) hervorgerufen.
Durch Methylierung des Ribosoms durch ein Enzym (erm) wird die ribosomale Bindung des Antibiotikums verhindert. Alternativ kann ein Efflux-Mechanismus (mef oder msr) durch das Herauspumpen des Antibiotikums aus der Zelle verhindern, dass das Antibiotikum sein ribosomales Ziel erreicht. In Moraxella oder Haemophilus spp. wurden keine erworbenen Resistenzmechanismen identifiziert. Makrolid-Resistenzmechanismen sind gleichermaßen effektiv gegen 14 und 15gliedrige Makrolide, einschließlich Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin. Die Mechanismen der Penicillin-Resistenz und der Makrolid-Resistenz sind verschieden.
Auf eine mögliche erm-vermittelte Kreuzresistenz zwischen Makroliden, wie z.B. Clarithromycin, und Lincosamiden, wie z.B. Lincomycin und Clindamycin, ist zu achten.
Clarithromycin antagonisiert die bakteriellen Effekte von Betalaktam-Antibiotika. Auch die Effekte von Lincomycin und Clindamycin werden zumindest in vitro antagonisiert.

Breakpoints (Grenzwerte)

Die folgenden Breakpoints für Clarithromycin, die empfindliche von resistenten Organismen trennen, wurden vom European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt.

Breakpoints (MIC, µg/ml)		
Mikroorganismus	Empfindlich	Resistent
Streptococcus spp.	0,25 µg/ml	0,5 µg/ml
Staphylococcus spp.	1 µg/ml	2 µg/ml
Haemophilus spp.*	1 µg/ml	32 µg/ml
Moraxella catarrhalis	0,25 µg/ml	0,5 µgl/ml

Clarithromycin wird zur H. pylori Eradikation angewendet; minimal-inhibitorisch wirksame Konzentration (MIC) ≤0,25 µg/ml, welche als der Breakpoint der Empfindlichkeit vom Clinical and Laboratory Standards Institute festgelegt wurde.
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Clarithromycin zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.
Clarithromycin besitzt eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum aerober und anaerober, grampositiver und gramnegativer Bakterien sowie säurefester Bakterien.
Die Aktivität des 14(R)-Hydroxyclarithromycin ist größer als die von Clarithromycin gegenüber Haemophilus influenzae. In vitro-Studien weisen auf eine additive Aktivität von 14(R)-Hydroxyclarithromycin und der Muttersubstanz gegen Haemophilus influenzae hin.

Kategorie 1: Empfindlich gegenüber Clarithromycin		
Gram-positive	***Gram-negative***	***Andere***
Listeria monocytogenes Clostridium perfringens Peptococcus niger Proprionibacterium acnes Streptococcus group F	Bordetella pertussis Haemophilus influenzae§ Legionella pneumophila Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida	Borrelia burgdorferi Chlamydia pneumoniae (TWAR) Chlamydia trachomatis Mycobacterium avium Mycobacterium chelonae Mycobacterium fortuitum Mycobacterium intracellulare Mycobacterium kansasii Mycobacterium leprae Mycoplasma pneumoniae
Kategorie 2: Erworbene Resistenz gegenüber Clarithromycin# (Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können)		
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent oder Methicillin-empfindlich*) + Staphylococcus coagulase negative + Streptococcus pneumoniae*+ Streptococcus pyogenes*		

Streptococci Gruppe B, C, G Streptococcus spp.
Kategorie 3: Organismen mit intrinsischer Resistenz gegenüber Clarithromycin
Enterobacteriaceae Nicht-Lactose fermentierende gram-negative Stäbchen
* Spezies, gegen die eine Wirksamkeit in der klinischen Anwendung belegt wurde (wenn empfindlich)
§ Breakpoints für Makrolide und ähnliche Antibiotika wurden zur Kategorisierung des Wildtyps H. influenzae als mäßig empfindlich (intermediär) festgesetzt
+ Spezies, für die eine höhere Resistenzrate (d.h. größer als 50%) in einem oder mehr Gebieten/Ländern/ Regionen der EU beobachtet wurde.
# ≥10% Resistenz in zumindest einem EU-Land

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kinetik der oral verabreichten Clarithromycin-Formulierung mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung ist bei Erwachsenen im Vergleich zu der Formulierung mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung zu 250 mg und 500 mg untersucht worden. Bei Verabreichung gleicher Tagesdosen war das Ausmaß der Resorption äquivalent. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei zirka 50%. Es kam lediglich zu geringer bis gar keiner unvorhersehbaren Kumulation, auch hat sich die metabolische Verteilung nach mehrfachen Dosen bei keiner Spezies verändert. Basierend auf den Ergebnissen der äquivalenten Resorption kommen folgende in-vitro und in-vivo Daten für die Formulierung mit der veränderten Wirkstoff-Freisetzung zur Anwendung:

In-vitro: Ergebnisse von in-vitro Studien haben gezeigt, dass die Proteinbindung von Clarithromycin bei Serumkonzentrationen von 0,45 – 4,5 µg/ml bei zirka 70% liegt. Ab Serumkonzentrationen von 45,0 µg/ml kam es zu einer Reduktion auf 41%, wahrscheinlich aufgrund einer Sättigung von Bindungsstellen. Diese Beobachtung wurde aber nur bei Serumkonzentrationen, die weit über den therapeutischen Spiegeln liegen, gemacht.

In-vivo: Gewebekonzentrationen von Clarithromycin sind, außer im Zentralnervensystem, ein Mehrfaches der Plasmaspiegel. Die höchsten Konzentrationen wurden im Leber- und Lungengewebe gefunden, wo das Verhältnis Gewebe/ Plasma zwischen 10 und 20 liegt.

Das pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin ist nicht linear. Bei Patienten, die 500 mg täglich Clarithromycin mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung erhielten, lagen die Plasmaspitzenspiegel des Steady-State von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten, dem 14-Hydroxyclarithromycin, bei 1,3 µg/ml bzw. 0,48 µg/ml. Bei Erhöhung der Tagesdosis auf 1000 mg lagen die Steady-State-Werte bei 2,4 µg/ml bzw. 0,67 µg/ml. Die Metabolisierung läuft über das Cytochrom P 450 System der Leber. Drei Metaboliten wurden beschrieben: N-Desmethyl-Clarithromycin, Descladinosyl-Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin. Die Eliminationshalbwertszeiten der Ausgangsverbindung und der Metaboliten sind zirka 5,3 bzw. 7,7 Stunden. Die Halbwertszeiten von Clarithromycin und seinem 14-Hydroxy-Metaboliten scheinen sich bei höheren Dosen zu verlängern.

Ungefähr 40% der verabreichten Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden, 30% mit den Fäces.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurde gezeigt, dass die Toxizität von Clarithromycin mit der Dosis und Behandlungsdauer korreliert. Bei allen Tierarten betrafen die Schädigungen zuerst die Leber. Leberschädigungen traten bei Hunden und Affen nach 14 Tagen auf. Blutspiegelwerte bezüglich Lebertoxizität sind nicht bekannt, diese toxischen Dosen (mg/kg) lagen jedoch deutlich über den therapeutischen Dosen.

Im Rahmen von in vitro und in vivo Studien konnte das mutagene Potential von Clarithromycin nicht bewiesen werden.

Fertilitäts- und Reproduktionsstudien haben keinen nachteiligen Effekt von Clarithromycin gezeigt. Weiters konnten auch Teratogenitätsstudien mit Ratten (Wistar (p.o.) and Sprague-Dawley (p.o. und i.v.)), weißen Neuseeland-Hasen und Cynomolgus-Affen keine Teratogenität von Clarithromycin bestätigen. In einer weiteren tierexperimentellen Studie mit Sprague-Dawley Ratten traten mit einer geringen Häufigkeit (6%) kardiovaskuläre Schädigungen auf, die sich spontan als Ausdruck einer genetischen Veränderung herausstellten. In Studien mit Mäusen traten mit wechselnder Häufigkeit (3 bis 30%) Gaumenspalten auf, bei Affen wurde über Abortus berichtet, der jedoch nur in Dosen auftrat, die für die Mutter deutlich toxisch waren.

Es wurde weiters über keine toxikologischen Ergebnisse berichtet, die für Patienten in den empfohlenen Dosen relevant sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Wasserfreie Citronensäure (E330)
Natriumalginat (E401)
Calcium-Natriumalginat
Lactose-Monohydrat

Povidon K30
Talkum (E553b)
Stearinsäure
Magnesiumstearat
Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol (400)
Macrogol (8000)
Titandioxid (E 171)
Sorbinsäure (E200)
Chinolingelb, Lack (E 104)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre für PVC/PVdC-Blisterpackungen und 18 Monate für HDPE- oder Glasflaschen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30° C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
In einer Originalblisterpackung oder in einer Flasche sind 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 oder 20 Tabletten. Außerdem ist eine Flasche mit 100 Tabletten erhältlich. Die Blisterpackungen bestehen aus PVC/PVdC, sind mit einer gehärteten Aluminiumfolie (20 Mikron) hitzeversiegelt, mit einem Umkarton verpackt und mit einer Gebrauchsinformation versehen. Die Flaschen bestehen aus HDPE oder Glas, sind mit einem Umkarton verpackt und mit einer Gebrauchsinformation versehen.
Die Packungsgrößen zu 2, 10, 12, 14, 16 oder 20 Stück Tabletten sind auch in Doppelblisterpackungen (2 Tabletten) erhältlich, wobei 2 Stück 500 mg Tabletten mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung als tägliche Einmaldosis eingenommen werden.
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
BGP Products Ges.m.b.H.
Perfektastraße 84A
1230 Wien

8. Zulassungsnummer
1–22085

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
9. September 1997 / 10. Dezember 2006

10. Stand der Information
März 2015

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

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:
Blisterpackung mit 7 Stück.