hameln

Clarithromycin-hameln 500 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin-hameln 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Clarithromycin als Clarithromycinlactobionat.

Nach Rekonstitution und Verdünnung, gemäß Beschreibung, enthält die endgültige verdünnte Lösung 2 mg/ml Clarithromycin als Clarithromycinlactobionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes, kuchenähnliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin-hameln ist bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren indiziert.

Clarithromycin-hameln ist indiziert, wenn eine parenterale Therapie zur Behandlung der folgenden Infektionen erforderlich ist, die durch empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1);
- Chronische Bronchitis mit akuter Exazerbation
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- Streptokokken-Pharyngitis und -Tonsillitis
- Haut- und Weichteilinfektionen

Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die intravenöse Therapie kann bei schweren Infektionen für 2 bis 5 Tage verabreicht werden und sollte nach Ermessen des Arztes auf eine orale Clarithromycin-Therapie umgestellt werden, wann immer dies möglich ist. Die Gesamtdauer der Behandlung mit Clarithromycin sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Erwachsene
Die empfohlene Dosis Clarithromycin-hameln beträgt 1,0 g täglich, aufgeteilt auf zwei 500-mg-Dosen, entsprechend verdünnt wie unten beschrieben.

Kinder und Jugendliche
Kinder über 12 Jahren: Wie bei Erwachsenen.
Kinder unter 12 Jahren: Die Anwendung von Clarithromycin-hameln bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.
Klinische Studien wurden unter Verwendung einer oralen Clarithromycin-Suspension bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Daher sollten Kinder unter 12 Jahren eine orale Suspension von Clarithromycin (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) verwenden. Es gibt nicht genügend Daten, um ein Dosierungsschema für die Anwendung der Clarithromycin IV-Formulierung bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Wie bei Erwachsenen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min haben, sollte die Dosis Clarithromycin auf die Hälfte der normalen empfohlenen Dosis reduziert werden.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.
Hinweise zur Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Clarithromycin-hameln ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Makrolid-Antibiotika kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Mutterkornalkaloiden (z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da dies zu Ergottoxizität führen kann (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und einem der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin, da dies zu QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Clarithromycin darf Patienten mit einer Vorgeschichte von QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsade de pointes, nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Die Anwendung zusammen mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
Clarithromycin darf aufgrund des erhöhten Myopathierisikos, einschließlich Risiko einer Rhabdomyolyse, nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) angewendet werden, die in hohem Maße durch CYP3A4 (Lovastatin oder Simvastatin) metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Wie auch andere starke CYP3A4-Inhibitoren darf Clarithromycin bei Patienten, die Colchicin einnehmen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Clarithromycin sollte aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) angewendet werden.
Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit Nierenfunktionsstörungen leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft:
Der Arzt sollte Clarithromycin Schwangeren nicht verschreiben, ohne den Nutzen sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen, insbesondere während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Nieren- und Leberfunktionsstörung:
Clarithromycin wird vor allem von der Leber metabolisiert. Daher ist bei der Verabreichung dieses Antibiotikums an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht angebracht. Vorsicht ist auch geboten, wenn Clarithromycin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).
Über Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhter Leberenzyme, und hepatozelluläre und / oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Icterus wurde bei Clarithromycin berichtet. Diese Leberfunktionsstörungen können schwerwiegend sein und sind normalerweise reversibel.
Es wurden Fälle von tödlichem Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8) gemeldet. Einige Patienten hatten möglicherweise bereits eine Lebererkrankung oder haben andere hepatotoxische Arzneimittel eingenommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Behandlung zu beenden und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung auftreten, etwa Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Pruritus oder eine druckempfindliche Bauchdecke.

Antibiotika-assoziierter Durchfall und Kolitis:
Pseudomembranöse Kolitis wurde bei fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Makroliden, gemeldet und kann in ihrem Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich reichen. *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde unter Verwendung von fast allen antibakteriellen Wirkstoffen, einschließlich Clarithromycin, berichtet und kann im Schweregrad von leichtem Durchfall bis zu einer tödlichen Kolitis reichen. Die Behandlung mit antibakteriellen Wirkstoffen verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, die nach einer Antibiotikagabe an Diarrhö erkranken. Es ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, da CDAD auch noch über zwei Monate nach der Verabreichung von antibakteriellen Wirkstoffen gemeldet wurde. Daher sollte das Absetzen der Clarithromycin-Therapie unabhängig von der Indikation in Betracht gezogen werden. Es sollten mikrobielle Tests durchgeführt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten vermieden werden.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln:
Nach der Markteinführung gab es Berichte über die Toxizität von Colchicin bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin, insbesondere bei älteren Patienten, von denen einige Patienten mit Niereninsuffizienz waren. Für einige dieser Patienten wurden Todesfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen wie Triazolam und intravenösem oder oromukosalem Midazolam ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Ereignisse: Bei Patienten, die mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet, die Auswirkungen auf die kardiale Repolarisation widerspiegelt, was das Risiko einer Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und *Torsade de pointes* mit sich bringt (siehe Abschnitt 4.8). Wegen des erhöhten Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich *Torsade de pointes*) ist die Anwendung von Clarithromycin kontraindiziert bei Patienten, die Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid oder Terfenadin anwenden, bei Patienten mit Hypokalämie, und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von QT-Verlängerungen oder ventrikulären Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.3).
Weiterhin sollte Clarithromycin bei folgenden Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Leitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer QT-Verlängerung assoziiert sind, außer denen, die kontraindiziert sind.

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ergebnissen unter Makroliden sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. In einigen Beobachtungsstudien wurde ein seltenes kurzfristiges Risiko für Arrhythmie, Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Mortalität im Zusammenhang mit Makroliden einschließlich Clarithromycin nachgewiesen. Bei der Verschreibung von Clarithromycin sollten diese Ergebnisse gegen den Nutzen der Behandlung abgewogen werden.

Lungenentzündung: Im Hinblick auf die aufkommende Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegen Makrolide ist es wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden, wenn Clarithromycin gegen eine ambulant erworbene Lungenentzündung verschrieben wird. Bei einer im Krankenhaus erworbenen Lungenentzündung sollte Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika eingesetzt werden.

Leichte bis moderate Haut- und Weichteilinfektionen: Diese Infektionen werden am häufigsten von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide resistent gegen Makrolide sein können. Daher ist es wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. In Fällen, in denen Beta-Lactam-Antibiotika nicht verwendet werden können (z. B. Allergie), können andere Antibiotika wie Clindamycin das Mittel der ersten Wahl sein. Gegenwärtig spielen Makrolide nur bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen eine Rolle, etwa bei durch *Corynebacterium minutissimum*, Acne vulgaris und Erysipel verursachten Infektionen und in Situationen, in denen eine Behandlung mit Penicillin nicht möglich ist.
Bei schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und das DRESS-Syndrom (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) sollte die Clarithromycin-Therapie sofort abgebrochen und dringend eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.
Clarithromycin sollte bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die das Cytochrom CYP3A4-Enzym induzieren, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine): Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der Verschreibung von Clarithromycin zusammen mit anderen Statinen ist Vorsicht geboten. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig anwenden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.
In Situationen, in denen sich die Anwendung von Clarithromycin zusammen mit Statinen nicht vermeiden lässt, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosis des Statins zu verschreiben. Die Verwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus (z. B. Fluvastatin) abhängig ist, kann in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie Sulfonylharnstoffen) und/oder Insulin kann zu einer signifikanten Hypoglykämie führen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulanzien: Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Warfarin besteht das Risiko einer schweren Blutung sowie einer signifikanten Erhöhung der INR (International Normalized Ratio) und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Die INR und die Prothrombinzeit sollten engmaschig überwacht werden, während Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulanzien erhalten.
Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und direkten oralen Antikoagulantien wie z. B. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).
Die Langzeitanwendung kann wie bei anderen Antibiotika zur Kolonisierung mit einer erhöhten Anzahl nicht empfindlicher Bakterien und Pilze führen. Wenn Superinfektionen auftreten, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.
Es sollte auch auf die Möglichkeit einer Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-Arzneimitteln sowie Lincomycin und Clindamycin geachtet werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 500 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Verwendung der folgenden Arzneimittel ist aufgrund des Potenzials für schwere Arzneimittelwechselwirkungen streng kontraindiziert:

Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin
Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten, wurde ein erhöhter Cisapridspiegel gemeldet. Dies kann zu einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes führen. Ähnliche Auswirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid erhielten (siehe Abschnitt 4.3).
Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern, was zu einem erhöhten Terfenadinspiegel führt, der gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes in Verbindung gebracht wird (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Terfenadin zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung des Serumspiegels des sauren Metaboliten Terfenadin und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, die zu keiner klinisch nachweisbaren Wirkung führten. Ähnliche Auswirkungen wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Mutterkornalkaloide
Nach der Markteinführung gab es Berichte, die darauf hinweisen, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit einer akuten Ergottoxizität in Verbindung gebracht wurde, die durch Vasospasmus und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe einschließlich des zentralen Nervensystems gekennzeichnet ist. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Mutterkornalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Orales Midazolam
Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam und Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) war die AUC von Midazolam nach Einnahme von Midazolam um das 7-Fache erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von oralem Midazolam und Clarithromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin zusammen mit Lovastatin oder

Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine durch CYP3A4 extensiv metabolisiert werden und die gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin die Plasmakonzentration erhöht, was das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse erhöht. Für Patienten, die Clarithromycin gleichzeitig mit diesen Statinen erhielten, wurden Fälle von Rhabdomyolyse gemeldet. Wenn eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss die Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während der Behandlung unterbrochen werden.
Bei der Verschreibung von Clarithromycin zusammen mit Statinen ist Vorsicht geboten. In Situationen, in denen die Anwendung von Clarithromycin zusammen mit Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosis des Statins zu verschreiben. Die Verwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus (z. B. Fluvastatin) abhängig ist, kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist aufgrund eines möglicherweise deutlichen Anstiegs der Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Arzneimittel, die Induktoren von CYP3A sind (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu einer subtherapeutischen Clarithromycin-Konzentration und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus könnte es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, der aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein könnte (siehe auch die relevanten Produktinformationen für den verabreichten CYP3A4-Induktor). Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Clarithromycin führte zu einem Anstieg von Rifabutin und einer Abnahme des Clarithromycin-Spiegels im Serum, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.
Die folgenden Arzneimittel beeinflussen bekanntermaßen die zirkulierenden Konzentrationen von Clarithromycin oder stehen diesbezüglich unter Verdacht; es kann eine Anpassung der Clarithromycin-Dosis oder eine Erwägung alternativer Behandlungen erforderlich sein.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin
Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Metabolismus-Systems wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können den Metabolismus von Clarithromycin beschleunigen und somit den Clarithromycin-Spiegel im Plasma senken, während sie den von 14-OH-Clarithromycin, einem Metaboliten, der auch mikrobiologisch aktiv ist, erhöhen. Da die mikrobiologischen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin für verschiedene Bakterien unterschiedlich sind, könnte der beabsichtigte therapeutische Effekt während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Enzyminduktoren beeinträchtigt sein.

Etravirin
Die Clarithromycin-Exposition wurde durch Etravirin verringert. Die Konzentration des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin war jedoch erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegen *Mycobacterium avium* Complex (MAC) aufweist, kann die Gesamtaktivität gegen diesen Erreger verändert sein; daher sollten für die Behandlung von MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

Fluconazol
Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Fluconazol täglich und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich an 21 gesunde Probanden führte zu einer Erhöhung der mittleren minimalen Steady-State-Konzentration von Clarithromycin (C_{min}) und zu einem Anstieg der AUC um 33 % bzw. 18 %. Die Steady-State-Konzentration des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurde durch die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Es ist keine Anpassung der Clarithromycin-Dosis erforderlich.

Ritonavir
Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass die gleichzeitige Gabe von 200 mg Ritonavir alle acht Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden zu einer deutlichen Hemmung des Metabolismus von Clarithromycin führte. Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir stieg die maximale Konzentration (C_{max}) von Clarithromycin um 31 %, die minimale Konzentration (C_{min}) um 182 % und die AUC um 77 %. Es wurde eine im Wesentlichen vollständige Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin festgestellt. Aufgrund des großen therapeutischen Fensters für Clarithromycin dürfte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten jedoch folgende Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden: Bei Patienten mit einer CL_{CR} von 30 bis 60 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % gesenkt werden. Bei Patienten mit einer CL_{CR} von < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % gesenkt werden. Clarithromycin-Dosen über 1 g/Tag sollten nicht zusammen mit Ritonavir verabreicht werden.
Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker zusammen mit anderen HIV-Proteasehemmern, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt „Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen“ unten).

Wirkung von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, von dem bekannt ist, dass es CYP3A hemmt, und eines Arzneimittels, das hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit einer Erhöhung der Arzneimittelkonzentrationen einhergehen, die sowohl die therapeutische Wirkung als auch die Nebenwirkungen des Begleitmedikaments verstärken oder verlängern kann. Die Anwendung von Clarithromycin bei Patienten, die mit den CYP3A-Substraten Astemizol, Cisprid, Domperidon, Pimozid oder Terfenadin behandelt werden, ist aufgrund des Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die Anwendung von Clarithromycin ist ebenso kontraindiziert bei Anwendung von Ergotalkaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Lovastatin oder Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor und Ranolazin (siehe Abschnitt 4.3).
Clarithromycin sollte bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen CYP3A-Enzymsubstrate sind, behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite (z. B. Carbamazepin) aufweist und/oder das Substrat von diesem Enzym extensiv metabolisiert wird.
Dosierungsanpassungen können erwogen werden, und nach Möglichkeit sollten Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, engmaschig überwacht werden.
Zu den Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen, von denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie durch das gleiche CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden, gehören Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Ciclosporin, Disopyramid, Ibrutinib, Methylprednisolon, Midazolam (intravenös), Omeprazol, orale Antikoagulanzien (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin, aber diese Liste ist nicht vollständig.
Arzneimittel, die durch ähnliche Mechanismen durch andere Isozyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems zu Wechselwirkungen führen, sind unter anderem Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika
Nach der Markteinführung gab es Berichte über Torsade de pointes bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid. Elektrokardiogramme sollten während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin mit diesen Arzneimitteln auf QT-Verlängerungen überwacht werden. Die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid sollten während der Clarithromycin-Therapie überwacht werden.
Nach der Markteinführung gab es Berichte über Hypoglykämie bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin und Disopyramid. Daher sollten die Blutzuckerwerte während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid überwacht werden.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)
Das DOAK Dabigatran ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind ebenfalls Substrate für P-gp. Vorsicht ist bei der Anwendung von Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen geboten, insbesondere bei Patien-

ten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antidiabetika/Insulin
Bei bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid kann die Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin eine Rolle spielen und bei gleichzeitiger Anwendung Hypoglykämie verursachen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Omeprazol
Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) an gesunde Erwachsene angewendet. Die Steady-State-Konzentrationen von Omeprazol im Plasma wurden durch die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin erhöht (C_{max}, AUC_{0-24} und $t_{1/2}$ um 30 %, 89 % bzw. 34 %). Der durchschnittliche pH-Wert im Magen über 24 Stunden hinweg betrug 5,2, wenn Omeprazol allein verabreicht wurde, und 5,7, wenn Omeprazol zusammen mit Clarithromycin verabreicht wurde.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil
Jeder dieser Phosphodiesterasehemmer wird zumindest teilweise durch CYP3A metabolisiert, und CYP3A kann durch gleichzeitig verabreichtes Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin zusammen mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer erhöhten Phosphodiesterasehemmer-Exposition führen. Es sollte eine Reduktion der Dosis Sildenafil, Tadalafil bzw. Vardenafil in Betracht gezogen werden, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Clarithromycin angewendet werden.

Theophyllin, Carbamazepin
Die Ergebnisse klinischer Studien deuten darauf hin, dass der Theophyllin- oder Carbamazepin-Spiegel im Blut moderat, aber statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) anstieg, wenn eines dieser Arzneimittel zusammen mit Clarithromycin verabreicht wurde. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Tolterodin
Der primäre Stoffwechselweg für Tolterodin verläuft über die 2D6-Isoform von Cytochrom P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung jedoch hauptsächlich über CYP3A. In dieser Populationsuntergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodinkonzentration im Serum. In Gegenwart von CYP3A-Inhibitoren wie Clarithromycin in der CYP2D6-Gruppe mit geringem Metabolismus kann eine Reduzierung der Tolterodin-Dosis erforderlich sein.

Triazolobenzodiazepine (z. B. Alprazolam, Midazolam, Triazolam)
Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam und Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) war die AUC von Midazolam nach intravenöser Gabe von Midazolam um das 2,7-Fache erhöht. Wenn intravenöses Midazolam zusammen mit Clarithromycin angewendet wird, muss der Patient engmaschig überwacht werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Die Verabreichung von Midazolam über den oromukosalen Weg, die eine vorsystemische Eliminierung des Arzneimittels umgehen könnte, wird wahrscheinlich zu einer ähnlichen Wechselwirkung führen, wie sie nach intravenöser Gabe von Midazolam anstelle einer oralen Gabe beobachtet wird. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen sollten auch für andere Benzodiazepine gelten, die durch CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die bezüglich ihrer Elimination nicht von CYP3A abhängig sind (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.
Nach der Markteinführung gab es Berichte über Arzneimittelinteraktionen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Somnolenz und Verwirrung) bei gleichzeitiger Verwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Wirkungen auf das ZNS empfohlen.

Wechselwirkungen mit sonstigen Arzneimitteln

Colchicin
Colchicin ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (Pgp). Clarithromycin und andere Makrolide hemmen bekanntlich CYP3A und Pgp. Wenn Clarithromycin und Colchicin zusammen verabreicht werden, kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition gegenüber Colchicin führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Digoxin
Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (Pgp) ist. Es ist bekannt, dass Clarithromycin Pgp hemmt. Wenn Clarithromycin und Digoxin zusammen verabreicht werden, kann die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer erhöhten Exposition gegenüber Digoxin führen. Eine erhöhte Digoxin-Konzentration im Serum von Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten, wurde auch nach der Markteinführung gemeldet. Einige Patienten zeigten klinische Anzeichen, die mit der Digoxin-Toxizität übereinstimmten, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte sorgfältig überwacht werden, wenn Patienten gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin einnehmen.

Zidovudin
Die gleichzeitige orale Therapie mit Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten kann zu einer Abnahme der Steady-State-Konzentration von Zidovudin führen. Da Clarithromycin die Resorption von gleichzeitig verabreichtem oralem Zidovudin zu stören scheint, kann diese Interaktion weitgehend vermieden werden, indem die Dosen von Clarithromycin und Zidovudin versetzt verabreicht werden, sodass ein Intervall von 4 Stunden zwischen den beiden Arzneimitteln liegt. Diese Interaktion scheint bei pädiatrischen Patienten mit einer HIV-Infektion, die eine Clarithromycin-Suspension zusammen mit Zidovudin oder Didesoxyinosin erhalten, nicht aufzutreten. Diese Interaktion ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat
Es gab spontane oder veröffentlichte Berichte über Wechselwirkungen von CYP3A-Inhibitoren, einschließlich Clarithromycin, mit Arzneimitteln, von denen nicht angenommen wird, dass sie durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Phenytoin und Valproat). Für diese Arzneimittel werden Bestimmungen des Serumspiegels empfohlen, wenn sie gleichzeitig mit Clarithromycin angewendet werden. Es wurde von erhöhten Serumspiegeln berichtet.

Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir
Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einer Verdoppelung der Clarithromycin-Exposition und einer 70%igen Verringerung der Exposition gegenüber 14-OH-Clarithromycin mit einem Anstieg der AUC von Atazanavir um 28 %. Aufgrund des großen therapeutischen Fensters für Clarithromycin dürfte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion erforderlich sein. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % gesenkt werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis unter Verwendung einer geeigneten Clarithromycin-Formulierung um 75 % reduziert werden. Clarithromycin-Dosen über 1000 mg pro Tag sollten nicht zusammen mit Proteasehemmern verabreicht werden.

Kalziumkanalblocker
Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Kalziumkanalblockern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem), ist aufgrund des Risikos einer Hypotonie Vorsicht geboten. Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin sowie von Kalziumkanalblockern können aufgrund der Wechselwirkung ansteigen. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

Itraconazol
Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, was zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung führt. Clarithromycin kann den Itraconazol-Spiegel im Plasma erhöhen, während Itraconazol den Clarithromycin-Spiegel im Plasma erhöhen kann. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin erhalten, sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung überwacht werden.

Saquinavir
Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung. Die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatinekapseln, 1200 mg dreimal

täglich) an 12 gesunde Probanden führte zu Steady-State-AUC- und -C_{max}-Werten von Saquinavir, die 177 % und 187 % höher waren als bei einer Verabreichung von Saquinavir allein. Die AUC- und C_{max}-Werte von Clarithromycin waren ungefähr 40 % höher als die, die bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin beobachtet wurden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn die beiden Arzneimittel in den untersuchten Stärken/Darreichungsformen für eine begrenzte Zeit gleichzeitig angewendet werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien unter Verwendung der Weichgelatinekapselformulierung sind möglicherweise nicht übertragbar auf die Wirkungen, die bei Verwendung der Saquinavir-Hartgelatinekapsel beobachtet werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien, die mit Saquinavir allein durchgeführt wurden, sind möglicherweise nicht übertragbar auf die Wirkungen, die bei einer Therapie mit Saquinavir/Ritonavir beobachtet werden. Wenn Saquinavir zusammen mit Ritonavir angewendet wird, sollten die möglichen Auswirkungen von Ritonavir auf Clarithromycin berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5: Ritonavir).

Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass bei Auftreten von Durchfall, Erbrechen oder Durchbruchblutungen die Möglichkeit eines Versagens des Verhütungsmittels besteht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Daten aus Tierstudien sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. In einigen Beobachtungsstudien zur Beurteilung der Exposition gegenüber Clarithromycin im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft wurde über ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt im Vergleich zu keiner Anwendung von Antibiotika oder der Anwendung anderer Antibiotika im gleichen Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien über das Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse.
Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne eine vorhergehende sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

Stillzeit

Clarithromycin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten. Dadurch kann es beim gestillten Säugling zu Durchfall- und Pilzinfektionen der Schleimhäute kommen, so dass das Stillen möglicherweise abgebrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung sollte in Betracht gezogen werden. Der Nutzen der Behandlung der Mutter sollte gegen das potenzielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Clarithromycin auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten lassen die begrenzt verfügbaren Daten keine Auswirkungen auf die Fertilität erkennen.

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

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Das Risiko für Schwindel, Vertigo, Verwirrung und Desorientierung, die mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor Patienten ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Clarithromycin sind Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörungen. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel schwach ausgeprägt und stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolidantibiotika (siehe Abschnitt b in Abschnitt 4.8).
In klinischen Studien gab es bezüglich der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patientenpopulation mit und der ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten stehende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach der Markteinführung von Clarithromycin in Form von Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Retardtabletten und Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.
Die Reaktionen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang stehen, werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit nach folgender Konvention angezeigt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100) und nicht bekannt (Nebenwirkungen aus der Erfahrung nach der Markteinführung; Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach Schweregrad in abnehmender Reihenfolge dargestellt, wenn dieser bewertet werden kann.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Entzündungen der Injektionsstelle sind spezifisch für die intravenöse Formulierung von Clarithromycin.

Systemorganklasse	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100**	**Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis[1], Kandidose, Gastroenteritis[2], Infektion[3], vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel,
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie[4], Thrombozythämie[3], Eosinophilie[4]	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktoide Reaktion[1], Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verringerter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Nervosität[3]	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Orientierungslosigkeit, Halluzination, abnormale Träume, Manie

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	**Sehr häufig ≥ 1/10**	**Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10**	**Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100**	**Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen	Bewusstlosigkeit[1], Dyskinesie[1], Schwindel, Somnolenz[6], Tremor	Krämpfe, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand[1], Vorhofflimmern[1], Elektrokardiogramm QT verlängert[7], Extrasystole[1], Palpitation	Torsade de pointes[7], ventrikuläre Tachykardie[7], Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation[1]		Blutung[8]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma[1], Epistaxis[2], Lungenembolie[1]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall[9], Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis[1], gastroösophageale Refluxkrankheit[2], Gastritis, Proktalgie[2], Stomatitis, Glossitis, Blähungen[4], Verstopfung, trockener Mund, Blähungen, Flatulenz	akute Pankreatitis , Zungenverfärbung, Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormer Leberfunktionstest	Cholestase[4], Hepatitis[4], erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase[4]	Leberversagen, hepatozelluläre Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	bullöse Dermatitis[1], Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Hautausschlag[3]	schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom[5], toxische epidermale Nekrolyse[5], DRESS-Syndrom (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)), Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe[3], Muskel-Skelett-Steifheit[1], Myalgie[2]	Rhabdomyolyse[2,11], Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			erhöhter Blutkreatininspiegel[1], erhöhter Blutharnstoffspiegel[1]	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle[1]	Schmerzen an der Injektionsstelle[1], Entzündung an der Injektionsstelle[1]	Malaise[4], Pyrexie[3], Asthenie, Brustschmerzen[4], Schüttelfrost[4], Müdigkeit[4]	
Untersuchungen			abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis[1], erhöhte alkalische Phosphatase im Blut[4], erhöhte Laktat-Dehydrogenase im Blut[4]	INR erhöht[8], verlängerte Prothrombinzeit[8], abnorme Urinfarbe

1 Nebenwirkungen wurden nur für das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung berichtet
2 Nebenwirkungen wurden nur für Retardtabletten berichtet
3 Nebenwirkungen wurden nur für das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet
4 Nebenwirkungen wurden nur für Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtet
5, 7, 9, 10 Siehe Abschnitt a)
6, 8, 11 Siehe Abschnitt c)

* *Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Population unklarer Größe berichtet werden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Arzneimittelexposition herzustellen. Die Patientenexposition wird für Clarithromycin auf mehr als 1 Milliarde Patientenbehandlungstage geschätzt.*

In einigen Berichten über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Nach der Markteinführung gab es Berichte über Arzneimittelinteraktionen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Somnolenz und Verwirrung) bei gleichzeitiger Verwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird eine Überwachung des Patienten auf verstärkte pharmakologische Wirkungen auf das ZNS empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Es gab vereinzelte Berichte über Fälle von Clarithromycin-Tabletten mit verzögerter Freisetzung im Stuhl, von denen viele bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostoma oder Kolostomie) oder funktionellen gastrointestinalen Störungen mit verkürzten GI-Transitzeiten auftraten. In mehreren Berichten sind Tablettenrückstände in Zusammenhang mit Durchfall aufgetreten. Es wird empfohlen, dass Patienten, die Tablettenrückstände im Stuhl bemerken und keine Verbesserung ihres Zustands erfahren, auf eine andere Clarithromycin-For-

mulierung (z. B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umgestellt werden.
Besondere Patientengruppen: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt e).

d. Kinder und Jugendliche
Es wurden klinische Studien unter Verwendung einer oralen Clarithromycin-Suspension bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren durchgeführt. Daher sollten Kinder unter 12 Jahren eine orale Suspension von Clarithromycin erhalten.
Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen.

e. Sonstige besondere Patientengruppen
Immungeschwächte Patienten
Bei AIDS-Patienten und anderen immungeschwächten Patienten, die mit höheren Dosen von Clarithromycin über lange Zeiträume hinweg gegen mykobakterielle Infektionen behandelt wurden, war es oft schwierig, unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Clarithromycin-Verabreichung in Zusammenhang stehen, von zugrunde liegenden Anzeichen einer durch das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) hervorgerufenen Erkrankung oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.
Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Gesamttagesdosen von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden: Übelkeit, Erbrechen, Störungen des Geschmacksempfindens, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörstörungen sowie Anstiege der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere mit geringer Häufigkeit auftretende Ereignisse waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenz war bei Patienten, die mit 1000 mg und 2000 mg behandelt wurden, vergleichbar, aber bei Patienten, die täglich insgesamt 4000 mg Clarithromycin erhielten, im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so hoch.
Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte bewertet, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der ernstlich pathologischen Spiegel (d. h. der äußere obere oder untere Grenzwert) für den jeweiligen Test lagen. Auf der Grundlage dieser Kriterien hatten etwa 2 – 3 % der Patienten, die täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin erhielten, stark abnormal erhöhte SGOT- und SGPT-Werte sowie eine abnorm niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen und Blutplättchen. Ein niedrigerer Prozentsatz von Patienten in diesen zwei Dosierungsgruppen hatte auch erhöhte Blutharnstickstoffwerte. Bei Patienten, die 4000 mg täglich erhielten, wurde für alle Parameter außer den Leukozyten eine etwas höhere Inzidenz von abnormalen Werten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte deuten darauf hin, dass bei Einnahme großer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome auftreten können. Ein Patient mit einer Vorgeschichte einer bipolaren Störung nahm 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin einen verwirrten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.
Nebenwirkungen, die mit einer Überdosierung einhergehen, sollten durch sofortige Eliminierung nicht resorbierter Arzneimittel und unterstützender Maßnahmen behandelt werden. Wie auch bei anderen Makroliden ist nicht zu erwarten, dass der Clarithromycin-Spiegel im Serum durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse merklich beeinflusst wird.
Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen und alle anderen geeigneten unterstützenden Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Clarithromycin ist ein Antibiotikum, das zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika gehört. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung, indem es selektiv an die ribosomale 50S-Untereinheit von empfindlichen Bakterien bindet und so die Übertragung aktivierter Aminosäuren verhindert. Es hemmt so die Proteinsynthese empfindlicher Bakterien.
Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt des Metabolismus der Muttersubstanz, weist ebenfalls eine antimikrobielle Aktivität auf. Der Metabolit ist für die meisten Organismen, einschließlich *Mycobacterium* spp., weniger aktiv als die Ausgangsverbindung. Eine Ausnahme ist *Haemophilus influenzae*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit doppelt so aktiv ist wie die Ausgangsverbindung.

Resistenz
Die Mechanismen der erworbenen Resistenz bei Makroliden sind: Efflux von Wirkstoff durch einen aktiven Pumpmechanismus, induzierbare oder konstitutive Produktion eines Methylaseenzyms, das das ribosomale Ziel modifiziert, Hydrolyse von Makroliden durch Esterasen sowie chromosomale Mutationen, die ein 50S ribosomales Protein verändern. Daher kann eine Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makroliden und Clindamycin und Lincomycin auftreten. Methicillin-resistente und Oxacillin-resistente Staphylokokken (MRSA) und Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* sind gegen alle derzeit verfügbaren Beta-Lactam-Antibiotika und Makrolide wie Clarithromycin resistent.

Grenzwerte
Die folgenden Grenzwerte wurden vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegt.

Grenzwerte (MIC, mg/l)		
Mikroorganismus	**Empfindlich (≤)**	**Resistent (>)**
Staphylococcus spp.[1]	1 mg/l	2 mg/l
Streptococcus (Gruppen A, B, C und G)[1]	0,25 mg/l	0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae[1]	0,25 mg/l	0,5 mg/l
Haemophilus influenzae	Hinweis	Hinweis
Moraxella catarrhalis[1]	0,25 mg/l	0,5 mg/l

[1] Erythromycin kann verwendet werden, um die Empfindlichkeit gegen Clarithromycin zu bestimmen.

Hinweis – Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit von Makroliden bei Atemwegsinfektionen durch *H. influenzae* ist aufgrund der hohen spontanen Heilungsraten widersprüchlich. Sollte es notwendig sein, Clarithromycin gegen diese Spezies zu testen, sollte ein epidemiologischer Cut-off (ECOFF) von 32 mg/l verwendet werden, um Stämme mit erworbener Resistenz nachzuweisen.

Empfindlichkeit
Die Prävalenz der Resistenz kann für bestimmte Spezies geografisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenz sind wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Diese Informationen geben nur eine angemessene Übersicht zu den Wahrscheinlichkeiten, ob Mikroorganismen gegenüber Clarithromycin empfindlich sind.

Häufig empfindliche Spezies
Aerobe, grampositive Mikroorganismen
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pyogenes (Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A)
Streptococcus viridans
Streptococcus pneumoniae
Staphylococcus aureus (empfindlich gegenüber Methicillin)
Listeria monocytogenes
Aerobe, gramnegative Mikroorganismen
Bordetella pertussis
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Helicobacter pylori
Campylobacter jejuni
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella spp.
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridium perfringens
Bacterioides fragilis
Peptococcus/Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

Sonstige Mikroorganismen
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Mycobacterium spp.

Weitere Informationen
Die Empfindlichkeit und Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus* spp. gegenüber Clarithromycin lassen sich durch Tests mit Erythromycin vorhersagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Nach intravenöser Verabreichung liegt der erzielte Clarithromycin-Spiegel im Blut für die üblichen Pathogene deutlich über der MHK_{90} und der 14-Hydroxy-Clarithromycin-Spiegel überschreitet die notwendigen Konzentrationen für wichtige Pathogene, z. B. *H. influenzae*. Der mikrobiologisch aktive Metabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin wird durch einen First-Pass-Metabolismus gebildet, wie durch eine geringere Bioverfügbarkeit des Metaboliten nach intravenöser Verabreichung angezeigt wird.

Clarithromycin erzielt eine gute Penetration in verschiedene Kompartimente. Clarithromycin erzielt Gewebekonzentrationen, die um ein Mehrfaches höher sind als die zirkulierenden Arzneimittelspiegel. Erhöhte Werte wurden sowohl im Tonsillen- als auch im Lungengewebe gefunden. Clarithromycin dringt auch in den Magenschleim ein.

Clarithromycin ist in therapeutischen Konzentrationen zu 80 % an Plasmaproteine gebunden.

Serumhalbwertszeit
Die Serumhalbwertszeit des aktiven 14-(R)-Hydroxy-Metaboliten beträgt zwischen 5 und 6 Stunden.

Biotransformation und Elimination
Clarithromycin wird schnell und extensiv in der Leber metabolisiert. Der Metabolismus umfasst hauptsächlich N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifische Hydroxylierung an Position C-14.

Linearität
Die Pharmakokinetik von Clarithromycin und des 14-Hydroxy-Metaboliten ist nichtlinear; der Steady State wird am 3. Tag der intravenösen Dosierung erreicht. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 500 mg über 60 Minuten werden nach 24 Stunden etwa 33 % Clarithromycin und 11 % 14-Hydroxy-Clarithromycin im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In vierwöchigen Tierstudien wurde festgestellt, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängt. Bei allen Spezies wurden die ersten Anzeichen von Toxizität in der Leber beobachtet, wo bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen Läsionen beobachtet wurden. Die systemischen Expositionsniveaus im Zusammenhang mit dieser Toxizität sind nicht im Detail bekannt, aber die toxischen Dosen (300 mg / kg / Tag) waren deutlich höher als die für den Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Andere betroffene Gewebe waren Magen, Thymusdrüse und andere lymphoide Gewebe sowie Nieren. Bei annähernd therapeutischen Dosen traten konjunktivale Injektion und Tränenfluss nur bei Hunden auf. Bei einer Dosis von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen Hornhauttrübungen und/oder Ödeme.
In-vitro- und in-vivo-Studien zeigten, dass Clarithromycin kein genotoxisches Potenzial besitzt.
In in-vitro- und in-vivo-Studien mit Clarithromycin wurden keine mutagenen Wirkungen festgestellt.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass die Verabreichung von Clarithromycin in Dosen, die das Doppelte der klinischen Dosis bei Kaninchen (iv) und das Zehnfache der klinischen Dosis bei Affen (po) betrugen, zu einer erhöhten Häufigkeit von spontanen Fehlgeburten führte. Diese Dosen standen im Zusammenhang mit maternaler Toxizität. In Rattenstudien wurde im Allgemeinen keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. In zwei Studien mit Ratten, die mit Dosen von 150 mg/kg/Tag behandelt wurden, wurden jedoch kardiovaskuläre Missbildungen beobachtet.
Bei Studien in Mäusen mit Dosen, die das 70-fache der klinischen Dosis betrugen, traten Gaumenspalten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf (3 – 30 %).
Clarithromycin wurde in der Milch laktierender Tiere gefunden.
Bei 3 Tage alten Mäusen und Ratten waren die LD50-Werte ungefähr halb so hoch wie bei erwachsenen Tieren. Jungtiere zeigten ähnliche Toxizitätsprofile wie adulte Tiere, obwohl in einigen Studien über eine erhöhte Nephrotoxizität bei neugeborenen Ratten berichtet wurde. Bei Jungtieren wurde ebenfalls eine leichte Verringerung der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten festgestellt.
Clarithromycin wurde nicht auf Karzinogenität untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 4 Jahre

Nach Rekonstitution:
Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 25 °C/48 Stunden bei 2 – 8 °C nachgewiesen.
Nach Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde für 6 Stunden bei 25 °C/48 Stunden bei 2 – 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ungefärbte Durchstechflasche aus Klarglas Typ I (15 ml), versiegelt mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe mit Kunststoff-Flip-off-Siegel.

Für Clarithromycin-hameln sind die folgenden Packungsgrößen verfügbar:
1, 5 oder 10 Durchstechflasche(n) mit jeweils 500 mg Clarithromycin.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Clarithromycin-hameln sollte über eine der größeren proximalen Venen als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Lösungskonzentration von etwa 2 mg/ml verabreicht werden. Clarithromycin sollte nicht als Bolus oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Vorbereitung für die Anwendung

Alle Lösungen sind mit aseptischen Techniken herzustellen.

Rekonstitution (Schritt 1)
Clarithromycin-hameln wird mit 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, sodass eine Lösung mit einer Konzentration von 50 mg/ml erhalten wird. Die Durchstechflasche wird geschüttelt, bis sich der Inhalt aufgelöst hat. Die Rekonstitutionszeit darf nicht mehr als 7 Minuten betragen und die Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis leicht gelb. Ausschließlich Wasser für Injektionszwecke darf zur Rekonstitution verwendet werden, da andere Lösungsmittel zu Präzipitationen führen können. Lösungsmittel, die Konservierungsmittel oder anorganische Salze enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Für die Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Verdünnung (Schritt 2)
Die rekonstituierte Lösung wird vor der Infusion zu 250 ml eines geeigneten intravenösen Verdünnungsmittels hinzugefügt: 0,9 % Natriumchlorid, 5 % Dextrose, 5 % Dextrose in 0,3 % Natriumchlorid, 5 % Dextrose in 0,45 % Natriumchlorid, 5 % Dextrose in Ringer-Lactat-Lösung und Ringer-

Lactat-Lösung. Die verdünnte Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis leicht gelb.
Die Clarithromycin-Konzentration für die endgültige Infusionslösung beträgt 2 mg/ml.

Für die Aufbewahrungsbedingungen nach der Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

WICHTIG: BEIDE VERDÜNNUNGSSCHRITTE MÜSSEN VOR DER VERABREICHUNG DES ARZNEIMITTELS DURCHGEFÜHRT WERDEN.

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

99405.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt