

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Noridem 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Clarithromycin (als Clarithromycinlactobionat).

Nach der Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml der rekonstituierten Lösung 50 mg Clarithromycin (als Clarithromycinlactobionat).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes oder fast weißes, kristallines, lyophilisiertes Pulver, das vor der intravenösen (i.v.) Anwendung rekonstituiert und weiter verdünnt werden muss.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Noridem wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung der folgenden Infektionen.

Clarithromycin Noridem wird angewendet, wenn zur Behandlung der folgenden Infektionen, die durch empfindliche Erreger verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1), eine parenterale Therapie erforderlich ist:

- Bakterielle Pharyngitis
- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie
- Infektionen der Haut und Weichteile (z. B. Follikulitis, Zellulitis, Erysipel) (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 zur Empfindlichkeitsbestimmung).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Bei schwer kranken Patienten kann die intravenöse Therapie 2 bis 5 Tage lang angewendet werden und ist als orale Therapie mit Clarithromycin fortzuführen, sobald der Arzt dies für möglich hält.

Nach der Rekonstitution muss die Lösung klar sein.

Erwachsene:

Die empfohlene Dosierung von Clarithromycin Noridem beträgt 1,0 Gramm täglich, aufgeteilt auf zwei 500-mg-Dosen, die wie weiter unten beschrieben entsprechend zu verdünnen sind.

Jugendliche ab 12 Jahre:

Wie bei Erwachsenen.

Kinder unter 12 Jahren:

Die Anwendung von Clarithromycin Noridem wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen. Eine Clarithromycin-Suspension für Kinder ist anzuwenden.

Ältere Patienten:

Wie bei Erwachsenen.

Nierenfunktionsstörung:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min ist die Clarithromycin-Dosierung auf die Hälfte der normalerweise empfohlenen Dosis zu verringern.

Art der Anwendung

Clarithromycin Noridem wird als i.v. Infusion über 60 Minuten in eine der größeren proximalen Venen verabreicht, mit einer Konzentration der Lösung von ungefähr 2 mg/ml. Clarithromycin darf nicht als Bolusinjektion oder als intramuskuläre Injektion gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution und weiteren Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden (z. B. Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da eine Ergot-Toxizität ausgelöst werden 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, Pimozid und Terfenadin, da eine QT-Verlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und *Torsades de pointes*, ausgelöst werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung (angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerung) oder ventrikulärer Herzrhythmusstörung, einschließlich *Torsades de pointes* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig angewendet werden mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen), die in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko für eine Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, besteht (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren darf Clarithromycin nicht bei Patienten angewendet werden, die Colchicin einnehmen (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 angewendet werden bei Patienten mit schwerem Leberversagen in Kombination mit Nierenfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2). Vorsicht ist auch geboten bei der Anwendung von Clarithromycin bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung. Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Bei der Anwendung dieses Antibiotikums bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist daher besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es wurden Fälle von Leberversagen mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige der Patienten hatten möglicherweise eine vorbestehende Lebererkrankung oder wendeten möglicherweise andere hepatotoxische Arzneimittel an. Patienten sind anzuweisen, die Behandlung abubrechen und ihren Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen und

Symptome einer Hepatitis wie Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder ein empfindliches Abdomen auftreten.

Antibiotika-assoziierte Diarrhö und Kolitis

Eine pseudomembranöse Kolitis wurde bei nahezu allen Antibiotika, einschließlich Makroliden, berichtet, die leicht bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Über *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in Form einer leichten Diarrhö bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einer Überwucherung durch *C. difficile* führen kann. Bei allen Patienten, bei denen es nach der Anwendung von Antibiotika zu Diarrhö kommt, ist eine CDAD zu erwägen. Eine sorgfältige Anamneseerhebung ist erforderlich, da über das Auftreten von CDAD bis zu zwei Monate nach der Anwendung von Antibiotika berichtet wurde. Deshalb ist ungeachtet der Indikation ein Absetzen der Clarithromycin-Therapie zu erwägen. Eine mikrobiologische Untersuchung ist vorzunehmen und eine angemessene Behandlung einzuleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind zu vermeiden.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Es liegen Berichte nach Markteinführung von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten, wobei einige dieser Fälle bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftraten. Bei einigen dieser Patienten wurde über Todesfälle berichtet (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 z. B. Triazolam und intravenösem oder oromukosalem Midazolam, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Kardiovaskuläre Ereignisse

Verlängerung der Herz-Repolarisation und des QT-Intervalls, die ein Risiko für die Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und *Torsades de pointes* darstellen, wurden bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nachdem folgende Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen können (einschließlich *Torsades de pointes*), muss Clarithromycin bei folgenden Patienten mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung oder einer ventrikulären Arrhythmie in der Anamnese angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Clarithromycin, nachgewiesen. Diese Zusammenhänge sollten bei der Verschreibung von Clarithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

Pneumonie

Aufgrund der wachsenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden ist es wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verordnet wird. Bei stationär erworbener Pneumonie ist Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika anzuwenden.

Infektionen der Haut und Weichteile von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad

Diese Infektionen werden in den meisten Fällen durch *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* ausgelöst, die beide gegen Makrolide resistent sein können. Daher ist es wichtig, dass Empfindlichkeitstests durchgeführt werden. Wenn Betalaktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z. B. aufgrund von Allergien), können andere Antibiotika, wie beispielsweise Clindamycin, das Arzneimittel der ersten Wahl sein. Derzeit werden Makrolide nur bei manchen Infektionen der Haut und Weichteile in Betracht gezogen, wie jenen, die durch *Corynebacterium minutissimum* ausgelöst werden, bei Akne vulgaris und Erysipel und in Fällen, in denen kein Penicillin angewendet werden kann.

Überempfindlichkeit

Im Falle schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Anaphylaxie, schweren Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akutes generalisiertes pustulöses Exanthem [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und DRESS) ist die Clarithromycin-Therapie unverzüglich abzusetzen und dringend eine geeignete Behandlung einzuleiten.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und andere Statine gleichzeitig verordnet werden. Es wurde bei Patienten, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig anwendeten, über Rhabdomyolyse berichtet. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie zu überwachen.

In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosis des Statins zu verordnen. Die Anwendung eines Statins, das nicht durch CYP3A metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Antidiabetika (wie z. B. Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zu einer signifikanten Hypoglykämie führen. Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antikoagulanzen

Wenn Clarithromycin zusammen mit Warfarin angewendet wird, besteht das Risiko einer schwerwiegenden Blutung sowie signifikanter Erhöhungen des *International Normalized Ratio* (INR)-Werts und der Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Patienten

gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulanzen erhalten, sind regelmäßige Kontrollen des INR-Werts und der Prothrombinzeiten vorzunehmen. 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).

Superinfektion/Resistenz

Die langfristige Anwendung kann wie bei anderen Antibiotika zu einer übermäßigen Besiedlung durch unempfindliche Bakterien und Pilze führen. Beim Auftreten von Superinfektionen ist eine geeignete Therapie einzuleiten.

Auch auf eine mögliche Kreuzresistenz gegenüber Clarithromycin und anderen Makrolidantibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerer Arzneimittelwechselwirkungen strikt kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Bei Patienten, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann eine QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und *Torsades de pointes*, zur Folge haben. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnahmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide die Metabolisierung von Terfenadin verändern, was erhöhte Spiegel von Terfenadin zur Folge hat. Dies ging gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen, wie QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und *Torsades de pointes*, einher (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie mit 14 gesunden Probanden wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin ein 2- bis 3-facher Anstieg des Serumspiegels des sauren Metaboliten von Terfenadin und eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt, jedoch ohne klinisch erkennbare Auswirkungen. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotalkaloide

Berichte nach Markteinführung weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Ergot-Toxizität, charakterisiert durch Vasospasmen und Ischämien in den Gliedmaßen und anderen Geweben, einschließlich des Zentralnervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Ergotalkaloiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Orales Midazolam

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam und Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam nach oraler Anwendung um das 7-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von oralem Midazolam und Clarithromycin ist kontraindiziert.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine in hohem Maße durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin ihre Plasmakonzentration erhöht, wodurch das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, zunimmt. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die gleichzeitig Clarithromycin und diese Statine erhielten. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss eine Therapie mit Lovastatin oder Simvastatin während des Behandlungszeitraumes ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und Statine gleichzeitig verordnet werden. In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosis des Statins zu verordnen. Die Anwendung eines Statins, das nicht durch CYP3A metabolisiert wird (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie zu überwachen.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können die Metabolisierung von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die relevante Produktinformation des angewendeten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin und Clarithromycin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumspiegel, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt. Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt oder wird vermutet, dass sie die Konzentrationen von Clarithromycin im Blutkreislauf beeinflussen. Gegebenenfalls sind eine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin oder alternative Behandlungen zu erwägen.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin, können die Verstoffwechselung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, während sie die Plasmaspiegel von 14-OH-Clarithromycin, einem ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten, erhöhen. Da die mikrobiologischen Aktivitäten von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei verschiedenen Bakterien unterschiedlich sind, kann bei einer gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Enzyminduktoren die gewünschte therapeutische Wirkung beeinträchtigt sein.

Etravirin

Die Exposition gegenüber Clarithromycin wurde durch Etravirin verringert; die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren jedoch erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegenüber den *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC) aufweist, kann die Aktivität gegen dieses Pathogen insgesamt verändert

sein. Daher sind zur Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht zu ziehen.

Fluconazol

Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Fluconazol täglich und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich führte bei 21 gesunden Probanden zu einem Anstieg der unter Steady-State-Bedingungen bestimmten mittleren minimalen Konzentration ($C_{\min}$) und der Fläche unter der Kurve (AUC) von Clarithromycin um 33 % bzw. 18 %. Die *Steady-State*-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Ritonavir

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass es bei gleichzeitiger Anwendung von 200 mg Ritonavir alle 8 Stunden und 500 mg Clarithromycin alle 12 Stunden zu einer starken Hemmung der Metabolisierung von Clarithromycin kommt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir stieg die $C_{\max}$ von Clarithromycin um 31 %, $C_{\min}$ um 182 % und die AUC um 77 %. Eine im Wesentlichen komplette Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde beobachtet.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosierungsverringern bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind jedoch die folgenden Dosierungsanpassungen in Betracht zu ziehen: Für Patienten mit einer CL_{CR} von 30 bis 60 ml/min ist die Dosis von Clarithromycin um 50 % zu verringern. Für Patienten mit einer $CL_{CR} < 30$ ml/min ist die Dosis von Clarithromycin um 75 % zu verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden.

Ähnliche Dosisanpassungen sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht zu ziehen, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt unten, Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen).

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin, bekanntermaßen ein CYP3A-Hemmer, und einem Arzneimittel, das hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird, kann es zu erhöhten Arzneimittelkonzentrationen kommen, welche sowohl die therapeutischen Wirkungen als auch die Nebenwirkungen der Begleitmedikation verstärken oder verlängern können. Clarithromycin ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen Substrate des CYP3A-Enzyms sind, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat eine geringe therapeutische Breite hat (z. B. Carbamazepin) und/oder das Substrat durch dieses Enzym in hohem Maße metabolisiert wird.

Dosierungsanpassungen können erwogen werden, und die Serumkonzentrationen von hauptsächlich durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln sollten bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, nach Möglichkeit engmaschig überwacht werden.

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

Bei folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie durch das gleiche CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Ciclosporin, Disopyramid, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban, siehe Abschnitt 4.4), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin, aber diese Liste ist nicht vollständig. Arzneimittelwechselwirkungen mittels ähnlicher Mechanismen über andere Isoenzyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems schließen Phenytoin, Theophyllin und Valproat ein.

Antiarrhythmika

Nach Markteinführung wurde über *Torsades de pointes* nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sind Elektrokardiogramme auf eine QT-Verlängerung zu kontrollieren. Während der Clarithromycin-Therapie sind die Serumspiegel von Chinidin und Disopyramid zu überwachen.

Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid über Hypoglykämie berichtet. Daher sind die Blutzuckerspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid zu überwachen.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Anwendung mit bestimmten Antidiabetika, wie Nateglinid und Repaglinid, kann Clarithromycin das Enzym CYP3A hemmen und so eine Hypoglykämie auslösen. Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels wird empfohlen.

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 Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Omeprazol

Bei gesunden erwachsenen Probanden wurde Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) angewendet. Die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Omeprazol wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin erhöht (C_{max} , AUC_{0-24} und $t_{1/2}$ stiegen um 30 %, 89 % bzw. 34 % an). Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert betrug 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol und Clarithromycin.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Jede dieser Phosphodiesterase-Inhibitoren wird, zumindest teilweise, durch CYP3A verstoffwechselt, und CYP3A kann bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer erhöhten Exposition gegenüber dem Phosphodiesterase-Inhibitor führen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Clarithromycin ist eine Dosierungsverringering von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil zu erwägen.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse von klinischen Studien zeigen, dass es zu einem mäßigen, aber statistisch signifikanten ($p \leq 0,05$) Anstieg der zirkulierenden Theophyllin- oder Carbamazepin-Spiegel kommt, wenn eines dieser Arzneimittel zusammen mit Clarithromycin angewendet wird. Gegebenenfalls ist eine Dosisverringerung zu erwägen.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über die 2D6-Isoform von Cytochrom P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 verläuft die identifizierte Metabolisierung allerdings über CYP3A. In dieser Untergruppe der Population führt die Hemmung von CYP3A zu signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentrationen. In der Population der langsamen CYP2D6-Metabolisierer kann eine Verringerung der Tolterodin-Dosierung in Gegenwart von CYP3A-Inhibitoren, wie z. B. Clarithromycin, erforderlich sein.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam und Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Anwendung von Midazolam. Wird intravenöses Midazolam gemeinsam mit Clarithromycin angewendet, ist der Patient engmaschig zu überwachen, damit gegebenenfalls die Dosis angepasst werden kann. Die Anwendung von Midazolam in der Mundhöhle, was eine Umgehung der präsystemischen Elimination des Arzneimittels bedeuten kann, führt anders als bei der oralen Anwendung möglicherweise zu einer ähnlichen Wechselwirkung wie bei der von intravenös angewendetem Midazolam. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für andere Benzodiazepine, die durch CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, die zur Eliminierung nicht auf CYP3A angewiesen sind (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch bedeutende Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Somnolenz und Verwirrtheit), wenn Clarithromycin und Triazolam gleichzeitig angewendet werden. Es wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Wirkungen im ZNS zu überwachen.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Efflux-Transporter P-Glykoprotein (Pgp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und Pgp hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von Pgp und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Colchicin führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Digoxin

Es wird angenommen, dass Digoxin ein Substrat für den Efflux-Transporter P-Glykoprotein (Pgp) ist. Von Clarithromycin ist bekannt, dass es Pgp hemmt. Werden Clarithromycin und Digoxin zusammen angewendet, kann die Hemmung von Pgp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Digoxin führen. Erhöhte Digoxin-Serumkonzentrationen bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin erhielten, wurden auch aus der Überwachung nach Markteinführung gemeldet. Einige Patienten zeigten klinische Anzeichen, die einer Digoxin-Intoxikation entsprachen, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien.

Wenn Patienten gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin erhalten, sind die Digoxin-Serumkonzentrationen sorgfältig zu überwachen.

Zidovudin

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin-Tabletten und Zidovudin bei erwachsenen HIV-infizierten Patienten kann zu niedrigeren *Steady-State*-Konzentrationen von Zidovudin führen. Da Clarithromycin die Resorption von zeitgleich angewendetem oralen Zidovudin zu stören scheint, kann diese Wechselwirkung durch eine um 4 Stunden versetzte Gabe der Clarithromycin- und Zidovudin-Dosen weitgehend vermieden werden. Diese Wechselwirkung tritt offenbar nicht bei pädiatrischen HIV-infizierten Patienten auf, die eine Clarithromycin-Suspension zusammen mit Zidovudin oder Didanosin einnehmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gibt 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). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clarithromycin wird empfohlen, die Serumspiegel dieser Arzneimittel zu bestimmen. Es wurde über erhöhte Serumspiegel berichtet.

Bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, wobei es Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Clarithromycin und einer 70 %igen Abnahme der Exposition gegenüber 14-OH-Clarithromycin, bei einem 28 %igen Anstieg der AUC von Atazanavir. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin scheint eine Dosierungsverringerung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig zu sein. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) ist die Clarithromycin-Dosis um 50 % zu verringern. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist die Clarithromycin-Dosis durch Anwendung einer geeigneten Darreichungsform von Clarithromycin um 75 % zu verringern. Clarithromycin-Dosen über 1.000 mg/Tag sollten nicht zusammen mit Protease-Inhibitoren angewendet werden.

Calciumkanalblocker

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Calciumkanalblockern, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem), ist wegen des Risikos einer Hypotonie Vorsicht geboten. Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin als auch die der Calciumkanalblocker können infolge der Wechselwirkung ansteigen. Bei Patienten, die Clarithromycin und Verapamil gleichzeitig einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmien und Laktatazidose beobachtet.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, wodurch es zu einer bidirektionalen Arzneimittelwechselwirkung kommt. Clarithromycin kann die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von

Clarithromycin erhöhen kann. Patienten, die Itraconazol und Clarithromycin gleichzeitig anwenden, sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung zu überwachen.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, wobei es Hinweise auf eine bidirektionale Arzneimittelwechselwirkung gibt. Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapseln, 1.200 mg dreimal täglich) führte bei 12 gesunden Probanden dazu, dass die *Steady-State*-AUC- und $-C_{\max}$ -Werte von Saquinavir 177 % bzw. 187 % höher waren als bei alleiniger Saquinavir-Gabe. AUC- und $C_{\max}$ -Werte von Clarithromycin waren etwa 40 % höher als bei alleiniger Clarithromycin-Gabe. Wenn die beiden Arzneimittel in den untersuchten Dosen/Darreichungsformen für begrenzte Zeit gleichzeitig angewendet werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Beobachtungen aus Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit der Darreichungsform Weichgelatine kapsel sind nicht unbedingt für die Wirkungen repräsentativ, die sich bei Anwendung von Saquinavir-Hartgelatine kapseln zeigen. Beobachtungen aus Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt für die Wirkungen repräsentativ, die bei einer Saquinavir/Ritonavir-Therapie zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir angewendet wird, sind die möglichen Wirkungen von Ritonavir auf Clarithromycin zu beachten (siehe Abschnitt 4.5: Ritonavir).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die sichere Anwendung von Clarithromycin während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse aus Tierstudien sowie aufgrund von Erfahrungen beim Menschen können Nebenwirkungen auf die embryo-fetale 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

Die sichere Anwendung von Clarithromycin während der Stillzeit ist bei Säuglingen nicht erwiesen. 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.

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

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Clarithromycin auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Das Risiko von Schwindelgefühl, Vertigo, Verwirrtheit und Orientierungsstörung, die im Zusammenhang mit dem Arzneimittel auftreten können, sollte berücksichtigt werden, bevor Patienten ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Clarithromycin-Therapie sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Populationen sind Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksperversion. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel leicht ausgeprägt und entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolid-Antibiotika (siehe Abschnitt b in Abschnitt 4.8).

In den klinischen Studien bestand bezüglich der Inzidenz dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientenpopulation mit und der Patientenpopulation ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen dargestellt, die in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung mit Clarithromycin in Form von Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung und Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden.

Die Reaktionen, die als zumindest möglicherweise auf Clarithromycin zurückgeführt werden können, sind unter Verwendung folgender Konventionen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach Markteinführung; Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrads angegeben, sofern der Schweregrad beurteilt werden konnte.

System- organklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zellulitis ¹ , Candidose, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel

Erkrankungen des Blutes und des Lymph- system			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythä- mie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopen- ie
Erkrankungen des Immun- systems			Anaphylaktoid- e Reaktion ¹ , Überempfindli- ch-keit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechse- l-und Ernährungs- störungen			Anorexie, Appetit vermindert	

Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst, Nervosität ³	Psychose, Verwirrheitszustand ⁵ , Depersonalisation, Depression, Orientierungsstörung, Halluzinationen, abnorme Träume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörung, Kopfschmerz, Geschmacksperversion	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Schwindelgefühl, Somnolenz ⁵ , Tremor	Konvulsion, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Hypoakusis, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , Elektrokardiogramm QT verlängert, Extrasystole ¹ , Palpitation	Torsades de pointes, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation ¹		Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit,	Ösophagitis ¹ , Gastroösophageale Refluxkrankh	Akute Pankreatitis, Zungenverfärbung,

		Abdominalschmerz	eit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch ⁴ , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Zahnverfärbung
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnormer Leberfunktions-test	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase ⁴	Leberversagen, hepatozelluläre Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makupapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom toxisch epidermale Nekrolyse, Medikamente naus-schlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Akne, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelspasmen ³ , muskuloskelettale Steifigkeit ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,6} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Kreatininspiegel im Blut ¹ , erhöhter Harnstoffspiegel im Blut 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	Unwohlsein ⁴ , Fieber ³ , Asthenie, Brustkorbschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Ermüdung ⁴	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte	Erhöhtes International Normalised Ratio, verlängerte

			alkalische Phosphatase im Blut ⁴ , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut ⁴	Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe
--	--	--	--	------------------------------------

¹ Nur für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtete UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkung)

² Nur für die Darreichungsform Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung berichtete UAW

³ Nur für die Darreichungsform Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtete UAW

⁴ Nur für die Darreichungsform Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtete UAW

^{5, 6} Siehe Abschnitt c

** Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbestimmter Größe gemeldet wurden, lässt sich weder ihre Häufigkeit immer verlässlich ermitteln noch ein kausaler Zusammenhang mit der Arzneimittlexposition herleiten. Die Patientenexposition für Clarithromycin liegt schätzungsweise bei mehr als 1 Milliarde Patientenbehandlungstagen.*

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Phlebitis an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Entzündung an der Injektionsstelle sind für die intravenöse Darreichungsform von Clarithromycin spezifisch.

In einigen der Berichte über eine Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol angewendet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z. B. Somnolenz und Verwirrtheit), wenn Clarithromycin und Triazolam gleichzeitig angewendet wurden. Es wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Wirkungen im ZNS zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Selten wurde über die Ausscheidung von Clarithromycin-Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung im Stuhl berichtet, wobei diese in vielen Fällen bei Patienten mit anatomischen (darunter Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionalen Störungen des Gastrointestinaltrakts mit verkürzten Magen-Darm-Passagezeiten auftraten. In mehreren Fällen wurde über das Auftreten von Tablettenresten im Rahmen von Diarrhö berichtet. Es wird empfohlen, Patienten, bei denen Tablettenreste im Stuhl auftreten und keine Besserung des Zustands eintritt, auf eine andere Darreichungsform von Clarithromycin (z. B. Suspension) oder auf ein anderes Antibiotikum umzustellen.

Besondere Patientengruppen: Nebenwirkungen bei immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt e).

d. Kinder und Jugendliche

Klinische Studien wurden bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit einer pädiatrischen Clarithromycin-Suspension durchgeführt. Deshalb ist bei Kindern unter 12 Jahren die pädiatrische Clarithromycin-Suspension anzuwenden.

Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entsprechen.

e. Andere besondere Patientengruppen

Immunsupprimierte Patienten

Bei AIDS-Patienten und Patienten mit anderweitig geschwächtem Immunsystem, die über längere Zeiträume wegen mykobakterieller Infektionen mit Clarithromycin in höheren Dosen behandelt wurden, war es oft schwierig, unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Anwendung von Clarithromycin zusammenhingen, von zugrunde liegenden Anzeichen der HIV (humanes Immundefizienzvirus)-Erkrankung oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit einer Tagesgesamtdosis von 1.000 mg bzw. 2.000 mg Clarithromycin behandelt wurden, wurde am häufigsten über folgende Nebenwirkungen berichtet: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksperversion, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen sowie Anstiege der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Ferner kam es mit geringer Häufigkeit auch zu Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei mit 1.000 mg und 2.000 mg behandelten Patienten vergleichbar, aber bei Patienten, die eine Tagesgesamtdosis von 4.000 mg Clarithromycin erhielten, generell 3- bis 4-mal häufiger.

Bei diesen immunsupprimierten Patienten wurden zur Beurteilung der Laborwerte jeweils die Werte analysiert, die außerhalb erheblich anomaler Normgrenzen (d. h. ober- bzw. unterhalb der extremen Ober- bzw. Untergrenze) für den betreffenden Laborwert lagen. Basierend auf diesen Kriterien wiesen etwa 2 % bis 3 % der Patienten, die täglich 1.000 mg oder 2.000 mg Clarithromycin erhielten, erheblich anomal erhöhte SGOT- und SGPT-Werte sowie anomal niedrige Leukozyten- und Thrombozytenzahlen auf. Bei einem geringeren Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosierungsgruppen waren auch erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut zu verzeichnen. Bei Patienten, die täglich 4.000 mg erhielten, wurde für alle Parameter außer den Leukozyten eine geringfügig höhere Inzidenz anomaler Werte festgestellt.

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 zeigen, dass bei Einnahme großer Mengen Clarithromycin mit gastrointestinalen Symptomen zu rechnen ist. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm 8 Gramm Clarithromycin ein und zeigte daraufhin eine Veränderung des Gemütszustands, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten, sind durch umgehende Entfernung des noch nicht resorbierten Arzneimittels sowie unterstützende Maßnahmen zu behandeln. Wie bei anderen Makroliden ist nicht damit zu rechnen, dass sich die Clarithromycin-Serumspiegel durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nennenswert beeinflussen lassen.

Im Falle einer Überdosierung ist die intravenöse Anwendung von Clarithromycin Noridem sofort abzubrechen. Ferner sind alle weiteren geeigneten unterstützenden Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifizierung

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

Wirkmechanismus

Clarithromycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolid-Antibiotika. Seine antibakterielle Wirkung beruht auf einer selektiven Bindung an die 50S-Ribosomen-Untereinheit von empfindlichen Bakterien, wodurch die Übertragung aktivierter Aminosäuren verhindert wird.

Clarithromycin hemmt so die intrazelluläre Proteinsynthese empfindlicher Bakterien.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, welcher bei der Metabolisierung der Muttersubstanz entsteht, ist ebenfalls antimikrobiell wirksam. Gegen die meisten Organismen, einschließlich *Mycobacterium* spp, ist der Metabolit weniger wirksam als die Muttersubstanz. Eine Ausnahme bildet *Haemophilus influenzae*, gegen den der 14-Hydroxy-Metabolit eine doppelt so hohe Aktivität aufweist wie die Muttersubstanz.

Grenzwerte

Durch EUCAST (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*) wurden für die klinischen Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) folgende Grenzwerte festgelegt (Version 8.1, gültig seit 15.05.2018).

Grenzwerte (MHK, mg/l)		
Mikroorganismus	Empfindlich ($\leq$)	Resistent ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	1	2
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C und G) ¹⁾	0,25	0,5

<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	0,25	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	0,25	0,5
<i>Helicobacter pylori</i> ²⁾	0,25	0,5
<i>Kingella kingae</i> ¹⁾	0,5	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ³⁾	Hinweis	Hinweis

- 1) Erythromycin kann verwendet werden, um eine Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin zu bestimmen
- 2) Die Grenzwerte beziehen sich auf epidemiologische *Cut-Off*-Werte (ECOFF), die Wildtyp-Isolate von denen mit verringerter Empfindlichkeit unterscheiden.
- 3) Die klinische Evidenz für die Wirksamkeit von Makroliden bei durch *H. influenzae* verursachten Atemwegsinfektionen ist aufgrund hoher Spontanheilungsraten widersprüchlich. Sollte eine Prüfung der Wirksamkeit eines Makrolids gegen diese Spezies erforderlich sein, sind die epidemiologischen *Cut-Off*-Werte (ECOFF) zu verwenden, um Stämme mit erworbener Resistenz nachzuweisen. Der ECOFF für Clarithromycin beträgt 32 mg/l.

Empfindliche Organismen

Clarithromycin wirkt *in vitro* normalerweise bei den folgenden Organismen:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Bakterien
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A der beta-hämolysierenden Streptokokken)
Alpha-hämolysierende Streptokokken (Viridans-Gruppe);
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (<i>Diplococcus</i>)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> .
Gram-negative Bakterien
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Moraxella</i> (<i>Branhamella</i>) <i>catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
Mykoplasmen
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Andere Organismen
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Anaerobier

Makrolid-empfindliches <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptococcus</i> -Spezies
<i>Peptostreptococcus</i> -Spezies
<i>Propionibacterium acnes</i>

Clarithromycin weist eine bakterizide Wirkung gegenüber mehreren Bakterienstämmen auf. Zu diesen Organismen gehören *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* und *Campylobacter* spp.

Die Aktivität von Clarithromycin gegenüber *H. pylori* ist bei einem neutralen pH-Wert höher als bei einem sauren pH-Wert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Biotransformation

Der mikrobiologisch aktive Metabolit 14-Hydroxy-Clarithromycin wird durch *First-Pass*-Metabolisierung gebildet, wie aus der geringeren Bioverfügbarkeit des Metaboliten nach i.v. Anwendung geschlossen werden kann.

Elimination

Nach einer i.v. Einzeldosis von 500 mg über 60 Minuten werden ungefähr 33 % Clarithromycin und 11 % 14-Hydroxy-Clarithromycin über 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Nach der i.v. Anwendung sind die erreichten Blutspiegel von Clarithromycin wesentlich höher als bei der MHK90 für normale Erreger, und die Spiegel von 14-Hydroxy-Clarithromycin sind höher als die benötigten Konzentrationen bei wichtigen Erregern wie z. B. *H. influenzae*.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin und dem 14-Hydroxy-Metaboliten ist nicht linear; *Steady-State* wird bei i.v. Dosisgabe bis Tag 3 erreicht.

Clarithromycin Noridem enthält kein Tartrazin oder andere Azofarbstoffe, Lactose oder Gluten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten Toxizität an Maus und Ratte lag die mediane letale Dosis über der höchsten, für die Verabreichung als sinnvoll erachteten Dosis (5 g/kg).

In Studien mit wiederholter Gabe war die Toxizität von der Dosis, Dauer der Behandlung und der Spezies abhängig. Hunde reagierten empfindlicher als Primaten oder Ratten. Wesentliche klinische Anzeichen toxischer Dosen waren unter anderem Erbrechen, Schwäche, verminderte Nahrungsaufnahme sowie Gewichtszunahme, Speichelfluss, Dehydratation und Hyperaktivität. Bei allen Spezies war bei toxischen Dosen die Leber das primäre Zielorgan. Lebertoxizität war durch frühe Anstiege der Leberfunktionswerte feststellbar. Nach dem

Absetzen des Arzneimittels kehrten die Werte im Allgemeinen auf den Normalwert zurück oder näherten sich diesem. Andere, seltener beeinflusste Gewebe waren etwa der Magen, Thymus und andere Lymphgewebe sowie die Nieren.

Bei annähernd therapeutischen Dosen kam es nur bei Hunden zu Bindehautinjektion und Tränensekretion. Bei hohen Dosen von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen Hornhauttrübungen und/oder Ödeme.

Fertilitäts- und Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Nebenwirkungen. Studien zur Teratogenität an Ratten (Wistar [p.o.] und Sprague-Dawley [p.o. und i.v.]), New-Zealand-White-Kaninchen und Javaneraffen ergaben keine Belege für eine Teratogenität von Clarithromycin. In einer weiteren, ähnlich aufgebauten Studie an Sprague-Dawley-Ratten ergab sich jedoch eine geringe (6 %) Inzidenz kardiovaskulärer Fehlbildungen, die offenbar auf die Spontanexpression genetischer Veränderungen zurückzuführen waren. Zwei Studien an Mäusen ergaben eine variable Inzidenz (3 - 30 %) von Gaumenspalten. Bei Affen wurden Aborte beobachtet, die jedoch nur bei Dosen auftraten, die eindeutig toxisch für die Muttertiere waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactobionsäure
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

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

Nach der Rekonstitution darf die Lösung nicht mit anorganischen Salzen oder Lösungen, die Konservierungsmittel enthalten, weiter verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen	36 Monate
Nach der Rekonstitution:	Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung von Clarithromycin in einer finalen Konzentration von 50 mg/ml wurde für 48 Stunden bei 5 ± 3 °C und für 24 Stunden (bei 25 ± 2 °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. Sofern die Rekonstitution nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen

	Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.
Nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung:	Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung von Clarithromycin in einer finalen Konzentration von 1,92 mg/ml wurde für 6 Stunden (bei 25 ± 2 °C) oder für 48 Stunden (5 ± 3 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder nach Rekonstitution und weiterer Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

20-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I), verschlossen mit einem Gummistopfen (Typ I) und versiegelt mit einer Flip-Off-Kappe aus Aluminium.
Die Durchstechflaschen sind in Umkartons mit 1, 4, 6, 10 und 50 Stück verpackt. Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Clarithromycin (als Clarithromycinlactobionat).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung der Infusionslösung erfolgt in zwei Schritten:

Schritt 1 besteht in der Zubereitung der rekonstituierten Lösung

10 ml Wasser für Injektionszwecke werden in die Durchstechflasche mit dem Arzneimittel injiziert. Schütteln Sie, bis sich der Inhalt der Durchstechflasche gelöst hat.

Nach der Rekonstitution muss die Lösung klar sein.

1 ml der auf diese Weise in der Durchstechflasche zubereiteten Lösung enthält 50 mg Clarithromycin (als Clarithromycinlactobionat). Zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe abschnitt 6.3.

Es dürfen keine Lösungen mit anorganischen Salzen oder Lösungen, die Konservierungsmittel enthalten, verwendet werden.

Schritt 2 besteht in der weiteren Verdünnung der rekonstituierten Lösung auf eine für eine Infusion geeignete Konzentration

10 ml der in der Durchstechflasche in Schritt 1 zubereiteten Lösung (enthält 500 mg Clarithromycin [als Clarithromycinlactobionat]) werden auf 250 ml mit einer der folgenden Lösungen verdünnt: 5 % Glucose in Ringer-Lactat-Lösung, 5 % Glucose, Ringer-Lactat-Lösung, 5 % Glucose in 0,3 % Natriumchlorid-Lösung, 5 % Glucose in 0,45 % Natriumchlorid-Lösung oder 0,9 % Natriumchlorid-Lösung. Die Kompatibilität mit anderen i.v. Zusätzen wurde nicht untersucht.

1 ml der auf diese Weise zubereiteten Infusionslösung enthält etwa 1,92 mg Clarithromycin (als Clarithromycinlactobionat).

Zu vermeiden sind:

- Lösungen mit Konzentrationen größer als 2 mg/ml (0,2 %)
- Schnelle Infusionsgeschwindigkeiten (< 60 Minuten)

Ein Nichtbeachten dieser Vorsichtsmaßnahmen kann zu Schmerzen entlang der Vene führen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe abschnitt 6.3.

Alle nicht verwendeten Reste der Antibiotikallösung sowie alles Material, das für die Anwendung benötigt wurde, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer:
Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Suite 115
CY-1065 NICOSIA
Zypern

Mitvertrieb:
DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201578.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10/03/2020

10. STAND DER INFORMATION

31/03/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig