

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Klacid Saft, 125 mg/5 ml, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml zubereitete Suspension enthalten 125 mg Clarithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
550 mg Saccharose pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Klacid Saft ist ein Makrolid-Antibiotikum.

Klacid Saft ist angezeigt bei Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind:

z. B. Pharyngitis, Tonsillitis, akute Otitis media, Bronchitis, Pneumonie, Hautinfektionen (z. B. Impetigo, schwere Follikulitis, Abszesse) (siehe 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitstests).

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen. Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung bei Kindern von 6 Monate bis 12 Jahre indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Allgemeinen beträgt die Tagesdosis für Kinder ab dem 1. Lebenstag bis zum Alter von 12 Jahren 15 mg Clarithromycin/kg Körpergewicht, verteilt auf zwei Einzelgaben. Die Einnahme erfolgt im Abstand von 12 Stunden. Zur Dosierung bei Frühgeborenen liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor. Ergebnisse aus einer pharmakokinetischen Untersuchung lassen darauf schließen, dass bei Frühgeborenen, je nach klinischer Situation, eine Erhöhung der Tagesdosis auf bis zu 30 mg Clarithromycin/kg Körpergewicht erforderlich sein kann.

Gewicht [kg]	ml Klacid Saft pro Tag
3–8	2 × 2
9–13	2 × 3
14–18	2 × 5
19–27	2 × 7
28–40	2 × 10

Die tägliche Maximaldosis beträgt 2-mal 500 mg Clarithromycin.

Für Clarithromycin, orale Suspension für die Anwendung bei Kindern, wurden klinische Studien für Kinder ab 6 Monate bis zu 12 Jahren durchgeführt. Daher sollte bei Kindern unter 12 Jahren die orale Suspension für die Anwendung bei Kindern (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) angewendet werden.

Für Erwachsene und Kinder über 12 Jahren stehen auch andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min/1,73 m² sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden. Bei schweren Infektionen kann die Standarddosis verabreicht werden. Die Behandlungsdauer sollte 14 Tage nicht überschreiten.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Ritonavir behandelt werden, ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance die Dosis wie folgt zu reduzieren:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis vorgenommen werden. Bei schweren Infektionen wird die Standarddosis verabreicht.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ist die Dosis auf 25 %, bei schweren Infektionen auf 50 % der angegebenen Standarddosierung zu reduzieren. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, jedoch sollte die tägliche Dosis 1 g Clarithromycin nicht überschreiten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Zubereitung einer Suspension.

Vor dem Öffnen der Flasche Granulat aufschütteln, anschließend die Flasche bis zur Markierungslinie mit Leitungswasser auffüllen, kräftig schütteln, evtl. gebildeten Schaum absetzen lassen und, falls notwendig, nochmals Leitungswasser bis zur Markierungslinie der Flasche einfüllen.

Vor jeder Einnahme die Flasche kräftig schütteln und, damit sich gebildeter Schaum absetzen kann, kurz stehen lassen.

Der Packung liegen ein Adapter und eine Spritze bei, die das genaue Abmessen der einzunehmenden Menge Klacid Saft Suspension erleichtern. Nach Zubereitung der Suspension wird der Adapter in den Flaschenhals gedrückt und die Spritze aufgesetzt. Nach dem Gebrauch ist die Spritze sorgfältig mit warmem Wasser auszuspülen, um ein Verkleben und Verkeimen zu vermeiden, und die Flasche, inklusive des eingesetzten Adapters, mit der Schraubkappe zu verschließen.

Der zubereitete Klacid Saft kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe unter „5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften“, Bioverfügbarkeit).

Hinweis

Zur Herstellung der Suspension wird folgende Wassermenge zugegeben:
Packungsgröße 60 ml: 31 ml Wasser
Packungsgröße 100 ml: 53 ml Wasser

Der zubereitete Klacid Saft ist eine Suspension aus filmüberzogenem Granulat, das den Wirkstoff Clarithromycin, eingeschlossen in kleinen Kügelchen, enthält und das sich auch nach Zubereitung nicht auflöst.

Dauer der Anwendung

Nach Abklingen der Krankheitserscheinungen sollte die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden. Bei Streptokokken-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer gemäß den WHO-Richtlinien 10 Tage.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 5 bis 10 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Makrolid-Antibiotika oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die gleichzeitige Einnahme mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin mit einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsades de pointes“ (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) ausgelöst werden können.
- Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin mit Ergotamin-Derivaten (Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin mit oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Clarithromycin darf nicht von Patienten mit QT-Intervallverlängerung (kongenital oder nachgewiesener erworbener Verlängerung der QT-Zeit) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich „Torsades de pointes“) in der Anamnese eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).
- Clarithromycin darf aufgrund des Risikos eines verlängerten QT Intervalls nicht von Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) eingenommen werden.
- Clarithromycin darf nicht von Patienten eingenommen werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.
- Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) eingenommen werden, die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin einnehmen, eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangeren sollte Clarithromycin vom Arzt nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden, insbesondere während der ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Deshalb ist bei der Anwendung des Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Verdacht auf Leberfunktionsstörungen ist die Serumkonzentration der Transaminasen (AST, ALT), der γ -GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins sorgfältig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde im Zusammenhang mit Clarithromycin von Leberfunktionsstörungen, einschließlich erhöhter Leberenzymwerte, und hepatozellulären Schädigungen und/oder cholestatischer Hepatitis mit oder ohne Ikterus berichtet. Diese Leberfunktionsstörung kann schwer sein, ist jedoch in der Regel reversibel. In einigen Fällen wurde von einer Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang berichtet, die in der Regel mit schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und/oder anderen hepatoxischen Medikationen in Zusammenhang stand. Brechen Sie die Anwendung von Clarithromycin sofort ab, wenn Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie Anorexie, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder ein empfindliches Abdomen auftreten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten. Bei Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Clarithromycin nur unter genauer ärztlicher Beobachtung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Einnahme anderer Makrolid-Antibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin

Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika (wie z. B. Erythromycin) sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Eine gleichzeitige Gabe mehrerer Präparate aus dieser Substanzgruppe ist deshalb nicht empfehlenswert.

Colchicin

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme 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 geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten, die mit Makroliden behandelt wurden, einschließlich Clarithromycin, wurde eine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet, welche die kardiale Repolarisation widerspiegelt. Dies ist mit einem Risiko zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und „Torsades de pointes“ verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund des erhöhten Risikos von QT-Zeit-Verlängerungen und ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich „Torsades de pointes“) ist die Einnahme von Clarithromycin kontraindiziert bei Patienten die Astemizol, Cispriid, Domperidon Pimozid und Terfenadin einnehmen, bei Patienten mit Hypokaliämie und bei Patienten mit einer anamnetisch bekannten QT-Zeit-Verlängerung oder ventrikulären Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.3).

Darüber hinaus sollte Clarithromycin mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern, einnehmen als solche die kontraindiziert sind.

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

Bei stationär erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen geeigneten Antibiotika verabreicht werden.

Infektionen der Haut und Weichteile von leichtem bis mäßigem Schweregrad

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

Im Falle schwerer akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematische Pustulose [AGEP], Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS-Syndrom]) sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgesetzt und dringlich eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Anhaltende und schwere Durchfälle und Koliken

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, die

mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Über *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Eine Antibiotikabehandlung verändert die normale Darmflora, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Deshalb sollte bei Patienten mit Durchfall, der während oder nach der Therapie mit antibakteriellen Substanzen auftritt, eine CDAD erwogen werden. CDAD kann auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten. Deshalb ist eine sorgfältige Anamnese nötig. Eine Beendigung der Behandlung mit Klacid Saft in Abhängigkeit von der Indikation muss erwogen werden und ggf. sofort eine angemessene Behandlung (z. B. Einnahme von geeigneten Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit für diese Indikation klinisch erwiesen ist) eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Langzeitverabreichung kann, so wie bei anderen Antibiotika, zur Kolonisation von nicht empfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Im Falle einer Superinfektion sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die zur Induktion des Cytochrom-CYP3A4-Enzyms führen, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Antidiabetika/Insulin

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

Orale Antikoagulantien

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

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und direkten oralen Antikoagulantien, z. B. Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

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 Statine gleichzeitig verordnet werden. Es wurde von Patienten mit Rhabdomyolyse berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen. Die Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

In Fällen, in denen eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die

niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten Klacid Saft nicht einnehmen.

Natives Rizinusöl kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Cisaprid erhielten, wurden erhöhte Cisaprid-Spiegel berichtet. Dies kann zu QT-Zeit-Verlängerungen und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Rhythmusstörungen, Kammerflimmern und „Torsades de pointes“ führen. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Pimozid einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Es wurde berichtet, dass Makrolide den Metabolismus von Terfenadin verändern. Dies führt zu erhöhten Terfenadin-Spiegeln, die gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen wie Verlängerung der QT-Zeit, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade de pointes“ verbunden waren (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie mit 14 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Terfenadin zu einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des Serumspiegels des Metaboliten von Terfenadin und zu einer Verlängerung der QT-Zeit ohne klinisch erkennbare Auswirkung. Ähnliche Wirkungen wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Astemizol und anderen Makroliden beobachtet.

Ergotamin-Derivate

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

Orales Midazolam

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 7-fache nach oraler Gabe von Midazolam an. Die gleichzeitige Gabe von oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Lomitapid

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Lomitapid ist aufgrund eines

möglichen deutlichen Anstiegs der Transaminasen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da diese Statine weitgehend 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 eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und diesen Statinen erhielten. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss eine Therapie mit Lovastatin und Simvastatin während des Behandlungszeitraumes ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und Statine gleichzeitig verordnet werden. In Fällen in denen eine gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verordnen. Die Verwendung eines anderen Statins, das nicht von der CYP3A-Metabolisierung abhängig ist (z. B. Fluvastatin), kann in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten bezüglich Anzeichen und Symptome einer Myopathie beobachtet werden.

4.5.1 Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Von den folgenden Arzneimitteln ist bekannt bzw. wird vermutet, dass sie die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin beeinflussen. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung oder eine alternative Behandlung sind zu erwägen.

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Clarithromycin-Spiegeln und somit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Darüber hinaus kann es erforderlich sein, die Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch aktuelle Fachinformation des verabreichten CYP3A4-Induktors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutin führte zu einer Erhöhung der Rifabutin- bzw. einer Senkung der Clarithromycin-Serumwerte, was wiederum zu einem erhöhten Uveitis-Risiko führt.

Fluconazol

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

Ritonavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Ritonavir nehmen die systemische Verfügbarkeit (AUC), die maximale Konzentration (C_{max}) und die minimale Konzentration (C_{min}) von Clarithromycin zu. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisreduzierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Dosierung von Clarithromycin um 50 % reduziert werden. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Dosierung von Clarithromycin um 75 % reduziert werden. Diesen Patienten stehen andere Clarithromycin-Darreichungsformen mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung. Bei gleichzeitiger Einnahme von Protease-Inhibitoren sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5.3).

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z. B. Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin und Efavirenz, können die Verstoffwechslung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel und Bioverfügbarkeit von Clarithromycin um etwa 30–40 % senken und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts – 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin (14-OH-Clarithromycin) – um etwa den gleichen Betrag erhöhen. Da das Verhältnis der mikrobiologischen Aktivität von Clarithromycin und 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, ist bei einer gleichzeitigen Gabe von Enzyminduktoren und Clarithromycin im Einzelfall zu prüfen, ob der beabsichtigte Therapieerfolg durch diese Tatsache beeinträchtigt werden könnte.

Etravirin

Die Clarithromycinspiegel wurden durch Etravirin verringert; die Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren jedoch erhöht. Da 14-OH-Clarithromycin eine verringerte Aktivität gegenüber *Mycobacterium-avium-Complex* (MAC) aufweist, ist die Aktivität gegen dieses Pathogen insgesamt verändert; daher sollten zur Behandlung des MAC Alternativen zu Clarithromycin in Betracht gezogen werden.

4.5.2 Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, von dem bekannt ist, dass es CYP3A hemmt, und einem Wirkstoff, der hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert wird, kann mit einer Erhöhung der Wirkstoffkonzentration einhergehen, die sowohl

die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen des Begleitmedikaments erhöhen oder verstärken kann.

Die Anwendung von Clarithromycin ist aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung und Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, ventrikulärer Fibrillation und Torsades de pointes bei Patienten, die die CYP3A-Substrate Astemizol, Cisaprid, Domperidon, Pimozid und Terfenadin erhalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Anwendung von Clarithromycin ist auch kontraindiziert mit Ergotaminalkaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Lovastatin und Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor und Ranolazin (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die als CYP3A-Enzymsubstrate bekannt sind, insbesondere wenn das CYP3A-Substrat einen engen therapeutischen Breite aufweist (z. B. Carbamazepin) und / oder das Substrat durch dieses Enzym weitgehend metabolisiert wird. Dosisanpassungen können in Betracht gezogen werden und wenn möglich sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die im Wesentlichen durch CYP3A metabolisiert werden, bei Patienten die gleichzeitig Clarithromycin einnehmen, eng überwacht werden.

Arzneimittel oder Arzneimittelklassen, von denen man weiß oder von denen vermutet wird durch dasselbe CYP3A-Isozym metabolisiert zu werden umfassen (jedoch ist diese Liste nicht umfassend): Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Ciclosporin, Disopyramid, Ibuprofen, Lomitapid, Methylprednisolon, Midazolam (intravenös), Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Sirolimus, Tacrolimus, Triazolam und Vinblastin.

Arzneimittel, die durch ähnliche Mechanismen durch andere Isozyme innerhalb des Cytochrom P450-Systems interagieren, umfassen Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Das DOAK Dabigatran ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp). Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind ebenfalls Substrate für P-gp. Vorsicht ist bei der Einnahme von Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen geboten, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmika

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

Es liegen Post-Marketing-Berichte über Hypoglykämien bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid vor. Daher sollten die Blutzuckerspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid beobachtet werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Einnahme mit bestimmten Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid kann eine Hemmung des CYP3A-Enzyms durch Clarithromycin auftreten und eine Hypoglykämie auslösen. Es wird eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Omeprazol

Gesunden erwachsenen Probanden wurden alle 8 Stunden 500 mg Clarithromycin in Kombination mit 40 mg Omeprazol gegeben. Die Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Omeprazol waren bei der gleichzeitigen Gabe von Clarithromycin erhöht (maximale Omeprazol-Konzentration (C_{max}), systemische Verfügbarkeit (AUC₀₋₂₄) und Eliminationshalbwertszeit erhöhten sich jeweils um 30 %, 89 % bzw. 34 %). Der über 24 Stunden gemittelte gastrale pH-Wert war 5,2 bei alleiniger Gabe von Omeprazol und 5,7 bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin.

Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A verstoffwechselt und CYP3A kann bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin gehemmt werden. Es wurde berichtet, dass Erythromycin die systemische Verfügbarkeit (Area Under the Curve, AUC) von Sildenafil erhöht.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin mit Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer Erhöhung des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. In einer Studie, in der Vardenafil gleichzeitig mit Erythromycin (500 mg t.i.d.) verabreicht wurde, wurde eine Vervierfachung der Vardenafil-AUC und eine Verdreifachung der maximalen Vardenafil-Konzentration (C_{max}) beobachtet.

Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin vorzunehmen.

Theophyllin, Carbamazepin

Während der Therapie mit Clarithromycin kann die Metabolisierung von Theophyllin oder Carbamazepin gehemmt sein. Infolgedessen ist eine Erhöhung der Serumkonzentration des Theophyllins oder Carbamazepins möglich, gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung erwogen werden.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochroms P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der kaukasischen Population ohne CYP2D6 verläuft die Metabolisierung allerdings hauptsächlich über CYP3A. In dieser Population führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann in der Gegenwart von CYP3A-Inhibitoren, wie

Clarithromycin, bei langsamen Metabolisierern mit CYP2D6-Mangel notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg zweimal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-fache nach intravenöser Gabe. Wird während der Clarithromycintherapie auch Midazolam intravenös verabreicht, soll der Patient engmaschig überwacht werden, damit gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden kann.

Die Verabreichung von Midazolam über die Mundschleimhaut könnte die präsystemische Elimination des Arzneimittels umgehen und wird wahrscheinlich eher zu ähnlichen Interaktionen führen, wie sie nach intravenöser Gabe beobachtet werden als zu den Interaktionen nach oralen Gabe.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A verstoffwechselt werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Für Benzodiazepine, die nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

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

Andere CYP3A-basierte Arzneimittelwechselwirkungen

Colchicin

Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp). Von Clarithromycin und anderen Makroliden ist bekannt, dass sie CYP3A und P-gp hemmen. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von CYP3A und/oder P-gp durch Clarithromycin zu einer Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit von Colchicin führen. Eine gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin von Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen P-gp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von P-gp durch Clarithromycin zu einem erhöhten Digoxin-Serumspiegel. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten.

Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Bei gleichzeitiger oraler Therapie mit Clarithromycin und Zidovudin wurden bei HIV-infizierten Erwachsenen, infolge verminderter

intestinaler Aufnahme, verminderte Serumspiegel von Zidovudin nachgewiesen. Daher sollte bei diesen Patienten eine um vier Stunden versetzte Einnahme eingehalten werden. Diese Wechselwirkung wurde nicht bei HIV-infizierten Kindern beobachtet, die Clarithromycin Saft mit Zidovudin oder Didanosin einnahmen. Diese Wechselwirkung ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als Infusionslösung verabreicht wird.

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

Weitere Arzneimittel, von denen Spontanberichte oder Publikationen bezüglich einer Wechselwirkung mit Clarithromycin vorliegen:

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Es wurde über Wechselwirkungen von Erythromycin und/oder Clarithromycin mit Bromocriptin, Ciclosporin, Tacrolimus, Rifabutin, Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol, die über CYP3A verstoffwechselt werden, berichtet.

Die gleichzeitige Gabe von Erythromycin oder Clarithromycin mit einem Arzneimittel, das hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt wird, kann mit der Erhöhung der Arzneimittel-Konzentrationen in Zusammenhang stehen, die sowohl die therapeutischen als auch die unerwünschten Wirkungen der Begleitmedikation verstärken oder verlängern. Eine Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen der hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselten Arzneimittel bei Patienten, die gleichzeitig Erythromycin oder Clarithromycin erhalten, eng überwacht werden.

Nicht-CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Phenytoin und Valproat

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

4.5.3 Andere mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen von Bedeutung

Atazanavir

Sowohl Clarithromycin als auch Atazanavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 2 x täglich) mit Atazanavir (400 mg 1 x täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70%igen Reduktion der 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin-Exposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Dosisreduktion nötig sein. Bei Vorliegen einer mäßigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte die Clarithromycindosis um 50 % reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min soll die Clarithromycindosis um 75 % reduziert werden unter Verabreichung geeigneter Darreichungsformen.

Es soll die Tagesmaximaldosis von 1000 mg Clarithromycin bei gleichzeitiger Einnahme von Proteaseinhibitoren nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für Indikationen, die nicht auf Infektionen durch den *Mycobacterium-avium*-Complex beruhen, sollte eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die gleichzeitig Atazanavir und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Calciumkanalblocker

Aufgrund des Risikos einer Hypotonie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die gleichzeitig Clarithromycin und Calciumkanalblocker einnehmen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem). Die Plasmakonzentrationen von Clarithromycin und auch von Calciumkanalblockern können aufgrund von Interaktionen erhöht werden. Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose wurden in Patienten beobachtet, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A, und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte.

Hinsichtlich der Wirkung von Itraconazol auf Clarithromycin wurde in einem publizierten Fallbericht über 3 Patienten berichtet, die bei gleichzeitiger Einnahme von Itraconazol höhere Clarithromycin-Konzentrationen als erwartet aufwiesen. In einer kleinen pharmakokinetischen Studie mit HIV-Patienten konnte gezeigt werden, dass Clarithromycin die Plasmakonzentrationen von Itraconazol erhöht.

Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

Saquinavir

Sowohl Clarithromycin als auch Saquinavir sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und es gibt Hinweise auf bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen.

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg b.i.d.) und Saquinavir (Gelatine-Weichkapsel, 1200 mg t.i.d.) an 12 gesunde Probanden resultierte in einer systemischen Verfügbarkeit im Steady State (AUC) und einer maximalen Konzentration (C_{max}) von Saquinavir, die 177 % bzw. 187 % höher lagen als bei der alleinigen Gabe von

Saquinavir. Die Werte für AUC und C_{max} von Clarithromycin waren um ca. 40 % höher als bei der alleinigen Gabe von Clarithromycin. Keine Dosisanpassung ist notwendig, wenn die beiden Arzneimittel für eine begrenzte Zeit mit den untersuchten Stärken und Darreichungsformen gleichzeitig eingenommen werden. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Gelatine-Hartkapseln.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungeboostertem Saquinavir sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir zu sehen sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin 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 Drittel der Schwangerschaft wurde über ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt im Vergleich zu keiner Anwendung von Antibiotika oder der Einnahme anderer Antibiotika im gleichen Zeitraum berichtet. Die vorliegenden 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. Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprossspilzbesiedlung kommen, so dass das Stillen eventuell unterbrochen werden muss. Die Möglichkeit einer Sensibilisierung ist ebenfalls zu berücksichtigen. Bei Stillenden sollte der Nutzen der Behandlung für die Mutter sorgfältig gegen das potenzielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien mit Ratten zeigten keine Hinweise auf schädliche Wirkungen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Clarithromycin eingenommen haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Brechreiz, Übelkeit, Beeinträchtigung des Geschmackssinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise mild in der Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patienten mit oder ohne vorausgegangenen Infektionen mit Mykobakterien beobachtet.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der Tabelle 1 auf Seite 7 wurden alle Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen sämtlicher Clarithromycin-Darreichungsformen und -Stärken berücksichtigt.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsangabe sind die Nebenwirkungen, wenn möglich, in absteigender Reihenfolge ihrer Bedeutung angegeben.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

Besondere Patientengruppe: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt e).

d) Kinder und Jugendliche

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

e) Andere besondere Patientengruppen Immungeschwächte Patienten

Bei Patienten mit AIDS oder einer anderen Immunschwäche, die wegen mykobakterieller Infektion über lange Zeit mit höheren Dosen Clarithromycin behandelt wurden, war es oft schwierig, möglicherweise in Zusammenhang mit Clarithromycin stehende Nebenwirkungen von Zeichen der zugrundeliegenden Humane-Immundefizienz-Virus (HIV)-Erkrankung oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Tagesgesamt-dosen von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin: Übelkeit, Erbrechen, abnorme Geschmacksempfindungen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Ausschlag, Flatulenz, Kopfschmerzen, Obstipation, Hörstörungen, Erhöhungen der Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT). Weitere Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit waren Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenzen waren bei mit 1000 mg bzw. 2000 mg behandelten Patienten vergleichbar, lagen aber bei Patienten, die Tagesgesamt-dosen von 4000 mg Clarithromycin erhielten, im Allgemeinen etwa 3- bis 4-mal so hoch.

Bei diesen immungeschwächten Patienten wurden die Laborwerte beurteilt, indem diejenigen Werte analysiert wurden, die außerhalb der erstlich pathologischen Spiegel (d.h. der äußere obere oder untere Grenzwert) für den jeweiligen Test lagen. Auf der Basis dieser Kriterien hatten etwa 2% bis 3% der Patienten die 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin täglich erhielten, ernstlich pathologisch erhöhte SGOT- und SGPT-Spiegel und eine pathologisch erniedrigte Anzahl von weißen Blutkörperchen und Thrombozyten. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen beiden Dosisgruppen hatte auch erhöhte Blutharnstoff-Stickstoff-Spiegel. Bei Patienten, die 4000 mg Clarithromycin täglich erhielten, wurden etwas höhere Inzidenzen für pathologische Werte bei allen Parametern außer weißen Blutkörperchen 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: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Klacid Saft führt in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden. Innerhalb der ersten zwei Stunden nach Einnahme ist eine Magenspülung in Betracht zu ziehen. Clarithromycin ist nicht ausreichend hämo- oder peritonealdialysierbar. Resorptionsverhindernde Maßnahmen werden empfohlen.

Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm in suizidaler Absicht 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin paranoides Verhalten, einen verwirrten Geisteszustand sowie Hypokaliämie und geringgradige Hypoxämie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Antibiotika zur systemischen Anwendung: Makrolide.

ATC-Code

J01FA09

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clarithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp)
- Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp)
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotypen liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotypen besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Definitionen – S: sensibel bei Standardexposition; I: sensibel bei erhöhter Exposition; R: resistent

Die Testung von Clarithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe.

Tabelle 1: Im Zusammenhang mit Clarithromycin berichtete unerwünschte Ereignisse

Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis ¹ , Candidosen, 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	Ängstlichkeit, Nervosität ³	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume, Manie
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Somnolenz ⁵ , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste (nach Absetzen des Arzneimittels meist reversibel)
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Vorhofflimmern ¹ , QT-Intervallverlängerung auf dem EKG, Extrasystole ¹ , Palpitation	„Torsades de pointes“, ventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Fibrillation
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation ¹		Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxis ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch ⁴ , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormaler Leberfunktionstest	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase ⁴	Leberfunktionsstörungen, hepatocelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Schweren arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR) (z. B. akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS)), Akne
Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen			Muskelspasmen ³ , Steifigkeit des Bewegungsapparats ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,6} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Erhöhter Kreatininspiegel im Blut ¹ , erhöhter Ureaspiegel im Blut ¹	Nierenversagen, interstielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis am Injektionsort ¹	Schmerzen am Injektionsort ¹ , Entzündung am Injektionsort ¹	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Brustschmerzen ⁴ , Schüttelfrost ⁴ , Erschöpfung ⁴	
Untersuchungen			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut ⁴ , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut ⁴	Erhöhtes International Normalized Ratio, verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe

* Da diese Reaktionen von einer Population unbekannter Größe freiwillig berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, die Häufigkeit zuverlässig zu schätzen oder einen kausalen Zusammenhang zur Medikamentenexposition herzustellen. Die Patientenexposition für Clarithromycin wird auf mehr als 1 Mrd. Patientenbehandlungstage geschätzt.

** Bei einigen Berichten zur Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die mit Rhabdomyolyse im Zusammenhang stehen (wie Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol), angewendet.

¹ UAW nur beim Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung berichtet.

² UAW nur bei den Retardtabletten berichtet.

³ UAW nur beim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet.

⁴ UAW nur bei den Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung berichtet.

^{5,6} siehe Abschnitt c)

Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt: Siehe Tabelle 2

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clarithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin anzustreben.

Tabelle 3: *Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2023):*

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydomydia pneumoniae</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intracellulare</i> °
<i>Mycobacterium kansasii</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Helicobacter pylori</i> 1
Andere Mikroorganismen
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der

Tabelle 2: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 13.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. ¹⁾ (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

¹⁾ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin verwendet werden.

Primärliteratur, in Standardwerken und in Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

¹⁾ Resistenzrate bereits bei einmalig vorbehandelten Patienten ≥ 50 %.

° Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.

≈ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Clarithromycin ist durch seine Struktur als 6-O-Methylerythromycin weitgehend magensäureunempfindlich. Das Präparat wird nach oraler Gabe vorzugsweise im Dünndarm schnell und gleichmäßig resorbiert.

Aus ethischen Gründen wurden keine speziellen pharmakokinetischen Untersuchungen bei Kindern durchgeführt. Phase-I-Daten zur Pharmakokinetik und Bioäquivalenz der Clarithromycin-Filmtabletten und der Clarithromycin-Suspension wurden aus Studien bei Erwachsenen gewonnen. Folgende Bioverfügbarkeitsparameter wurden nach Einnahme einer Einzeldosis von 250 mg Clarithromycin berechnet:

Siehe Tabelle 4

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Tabletten und die Suspension bioäquivalent sind.

Bei der therapeutisch üblichen Tagesdosis von 2-mal 250 mg Clarithromycin werden beim Erwachsenen maximale Serumkonzentrationen von 1 bis 2 µg/ml erzielt, die Serumhalbwertszeiten liegen bei 3 bis 4 Stunden.

Bei Mehrfachgabe von Klacid Saft an Erwachsene (täglich 2-mal 250 mg Clarithromycin) wurden nach Gabe der 5. Dosis (Steady State) folgende pharmakokinetische Parameter ermittelt: für Clarithromycin: $t_{1/2}$ 3,2 h, C_{max} 1,98 µg/ml und AUC-Wert 11,5 µg · h · ml⁻¹ und für den Hauptmetaboliten 14-OH-Clarithromycin: $t_{1/2}$ 4,9 h, C_{max} 0,67 µg/ml und AUC-Wert 5,33 µg · h · ml⁻¹.

Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen liegt bei 52 % bis 55 %. Die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Bei einer Konzentration von 0,45 bis 4,5 µg Clarithromycin/ml beträgt die Plasmaproteinbindung 72 %. Das Ausmaß der Bindung nimmt mit Zunahme der Plasmakonzentration ab.

Experimentelle Untersuchungen und solche am Menschen belegen die ausgezeichnete Gewebegängigkeit des Wirkstoffs. Außer im Zentralnervensystem (bzw. im Liquor) werden in allen anderen untersuchten Geweben Konzentrationen erreicht, die um ein Mehrfaches über den Plasmaspiegeln und bis zum 10-fachen über den entsprechenden Gewebespiegeln von Erythromycin liegen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 9

Metabolismus/Elimination

Clarithromycin wird extensiv metabolisiert und zwar vor allem über N-Demethylierung bzw. Oxidation in Position 14 des Moleküls. Die Hydroxylierung an Position C-14 verläuft stereospezifisch. Der Hauptmetabolit im Plasma war das 14-Hydroxy-(R)-Epimer von Clarithromycin mit Spitzenspiegeln von 0,6 µg/ml nach Dosierungen von 2 × 250 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt 5–6 Stunden. Geringe Mengen von Descladinosyl-Clarithromycin wurden im Plasma nur nach der hohen Dosis von 1200 mg Clarithromycin beobachtet.

Das nicht-lineare pharmakokinetische Verhalten von Clarithromycin, verbunden mit der relativen Abnahme der 14-Hydroxylierung und N-Demethylierung bei höheren Dosierungen, weist darauf hin, dass der Metabolismus von Clarithromycin bei hohen Dosierungen eine Sättigung erreicht.

Messungen mit radioaktiv markierten Substanzen zeigen, dass die Elimination des Präparates überwiegend (70–80 %) mit den Fäzes erfolgt. 20–30 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden.

Tabelle 4 zu Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften, Absorption

Parameter	Clarithromycin Suspension	Clarithromycin Tabletten
$t_{1/2}$ (h)	3,70	3,30
C_{max} (µg/ml)	0,95	1,10
AUC (µg · h · ml ⁻¹)	6,50	6,30

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 bis 81 Jahre) wurden nach Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin im Vergleich zu jüngeren Patienten (21 bis 29 Jahre) höhere Clarithromycin-Spiegel beobachtet. Nach Gabe der 5. Dosis wurde in der Gruppe der jüngeren Patienten für C_{max} 2,4 µg/ml und bei den älteren Patienten 3,28 µg/ml ermittelt. Die Eliminations-Halbwertszeit lag bei 4,9 bzw. 7,7 Stunden. Ähnliches gilt auch für den 14-Hydroxy-Metaboliten. Diese Unterschiede könnten mit der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion bei älteren Patienten in Zusammenhang stehen.

Frühgeborene

In einer pharmakokinetischen Untersuchung an 13 Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (zwischen 618 g und 1325 g) wurde festgestellt, dass eine sehr große Schwankungsbreite bezüglich der Serumkonzentrationen von Clarithromycin besteht. Bei einer Tagesdosis von 15 mg Clarithromycin/kg KG wurden im Steady State maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) zwischen 0,15 µg/ml und 1,58 µg/ml (im Mittel 0,61 µg/ml) gemessen. Bei einer Tagesdosis von 30 mg Clarithromycin/kg KG betragen die maximalen Serumkonzentrationen im Steady State hingegen zwischen 0,77 µg/ml und 2,4 µg/ml (im Mittel 1,62 µg/ml). Aufgrund dieser Ergebnisse kann bei Frühgeborenen mit geringem Geburtsgewicht eine Dosiserhöhung notwendig sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10,2 bis 122 ml/min) ein Anstieg von C_{max} , C_{min} , $t_{1/2}$ und AUC beobachtet. Nach 5-tägiger Therapiedauer wurde bei Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz (Clearance 10 bis 29 ml/min) ein C_{max} -Wert von 8,3 µg/ml beobachtet. Ähnliche Veränderungen zeigten sich für die Kinetik des 14-Hydroxy-Metaboliten. Die meisten pharmakokinetischen Parameter weisen eine deutliche Korrelation mit der Kreatinin-Clearance auf (siehe „4.2 Dosierung“).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit alkoholbedingter, leichter Leberschädigung wurden keine Veränderungen der pharmakokinetischen Daten von Clarithromycin und dem 14-Hydroxy-Metaboliten beobachtet. Untersuchungen bei stark eingeschränkter Leberfunktion liegen nicht vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien zeigte sich, dass die Toxizität von Clarithromycin von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist. Bei allen Spezies war die Leber Zielorgan toxischer Wirkungen; bei Hunden und Affen waren Läsionen in der Leber nach einer Behandlung von 14 Tagen nachweisbar. Jedoch waren die toxischen Dosen beim Tier eindeutig höher als die beim Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen. Bei Ratten, die mit 150 mg/kg/d Clarithromycin behandelt wurden, zeigten sich kardiovaskuläre Missbildungen.

Tabelle 5 zu Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften, Verteilung Gewebekonzentrationen von Clarithromycin (mg/kg, Steady State nach 2-mal 250 mg bzw. 2-mal 500 mg*):

	1 Std.	4 Std.	12 Std.
Lunge*	keine Angaben	17,5	3,8
Nasenschleimhaut	4,2	8,3	2,8
Tonsillen	1,8	6,7	2,6

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zum mutagenen Potential verliefen negativ.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass Clarithromycin in maternaltoxischen Dosen beim Kaninchen und beim Affen zu erhöhten Raten von Fehlgeburten führt. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Bei Mäusen traten bei der 70-fachen klinischen Dosierung Gaumenspalten auf (Häufigkeit 3–30 %).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Kaliumsorbat (Ph.Eur.)
- Carbomer (947P)
- Povidon (K90)
- Hypromellosephthalat
- natives Rizinusöl
- Siliciumdioxid-Gel
- Maltodextrin
- Saccharose
- Titandioxid
- Xanthangummi
- Citronensäure
- Aromastoffe, Vanillin.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 42 Monate
- Die zubereitete Suspension ist bei 25 °C 14 Tage haltbar. Nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Licht geschützt aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Flasche mit
- 42,3 g Granulat zur Herstellung von 60 ml Suspension
- 70,5 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Suspension

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

19219.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Oktober 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt