

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Eberth 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren

**Wirkstoff:** Clarithromycinlactobionat 739,52 mg entsprechend Clarithromycin 500 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 739,52 mg Clarithromycinlactobionat entsprechend 500 mg Clarithromycin (siehe in Abschnitt 4.2 „Art der Anwendung“ für weitere Angaben zur Zubereitung einer Stammlösung und der gebrauchsfertigen Infusionslösung).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Weißes oder weißliches Pulver

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Eberth ist ein Antibiotikum aus der Stoffgruppe der Makrolide.

Clarithromycin Eberth ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) bei mittelschweren bis schweren Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden, wenn eine orale Therapie nicht anwendbar ist; bei Patienten mit bekannter Penicillin-Überempfindlichkeit bzw. wenn Penicillin aus anderen Gründen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Infektionen, die mit Clarithromycin Eberth behandelt werden können:

- ▶ mittelschwere bis schwere ambulant erworbene bakterielle Bronchopneumonie und Pneumonie, einschließlich der durch die atypischen Keime *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. oder *Legionella* spp. verursachten Pneumonien (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitstests)
- ▶ akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- ▶ bakteriell-bedingte oder superinfizierte akute Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- ▶ Pharyngitis
- ▶ Tonsillitis
- ▶ akute bakterielle Sinusitis
- ▶ mittelschwere bis schwere Infektionen der Haut und Weichteile, wie Impetigo, Erysipel, Follikulitis, Furunkulose und Wundinfektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 bezüglich Empfindlichkeitstests)

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Clarithromycin Eberth zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Eine Einzeldosis enthält 739,52 mg Clarithromycinlactobionat entsprechend 500 mg Clarithromycin.

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre	<b>1 Infusion</b> (entsprechend 500 mg Clarithromycin)	<b>2 Infusionen</b> (entsprechend 1 g Clarithromycin)

Die einzelnen Infusionen sollen im Abstand von 12 Stunden verabreicht werden.

#### Patienten unter Behandlung mit Ritonavir

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist eine Reduzierung der Dosis nicht notwendig. Die tägliche Dosis von 1 g Clarithromycin sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance die normale Tagesdosis zu reduzieren (siehe „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) erhalten am 1. Tag die normale Tagesdosis (2 x 500 mg Clarithromycin im Abstand von 12 Stunden). Ab dem 2. Tag ist die Tagesdosis um die Hälfte zu reduzieren.

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

- ▶ bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min): Reduktion um die Hälfte
- ▶ bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Reduktion um 75 %.

#### Art der Anwendung

Aus Clarithromycin Eberth wird zunächst eine 5%ige wässrige Stammlösung hergestellt. Aus dieser Stammlösung wird durch Verdünnen mit einer der unten angegebenen Lösungen die gebrauchsfertige Infusionslösung hergestellt.

Diese darf nur intravenös als Infusion verabreicht werden. Die intraarterielle, intramuskuläre oder subkutane Injektion oder Infusion ist streng kontraindiziert.

Die Einzeldosen sollen über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert werden.

#### Zubereitung der 5%igen Stammlösung (500 mg Clarithromycin/10 ml)

Nach Zugabe von 10 ml Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche gut schütteln. Normalerweise entsteht eine klare und farblose Lösung. Lösungen, die anorganische Salze und / oder Konservierungsstoffe enthalten, dürfen zur Herstellung der Stammlösung nicht verwendet werden.

#### Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Zur Zubereitung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung wird die 5%ige Stammlösung mit 250 ml einer der folgenden Lösungen zur intravenösen Anwendung gemischt:

- ▶ 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung
- ▶ 5%ige Glucose-Lösung
- ▶ Lösung mit 0,3 % Natriumchlorid und 5 % Glucose
- ▶ Lösung mit 0,45 % Natriumchlorid und 5 % Glucose

- ▶ Ringer-Lactat-Lösung mit 5 % Glucose
- ▶ Ringer-Lactat-Lösung.

#### Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Clarithromycin intravenös sollte nicht länger als 2 Tage, bei schweren Infektionen nicht länger als 5 Tage durchgeführt werden. Anschließend sollte auf Clarithromycin oral umgestellt werden. Die Behandlung mit Clarithromycin oral soll nach Abklingen der Krankheitserscheinungen noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.

Bei Streptokokken-Infektionen beträgt die gesamte Behandlungsdauer mindestens 10 Tage.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dauer der Anwendung 14 Tage nicht überschreiten.

#### Kinder unter 12 Jahren

Die Anwendung von Clarithromycin intravenös wird für Kinder unter 12 Jahren **nicht** empfohlen. Bei Kindern unter 12 Jahren sollte eine orale Suspension von Clarithromycin angewendet werden.

#### Jugendliche älter als 12 Jahre (wie für Erwachsene)

Die übliche Behandlungsdauer einer Sequenztherapie, die mit Clarithromycin intravenös beginnt (s. o.) und danach mit Clarithromycin oral fortgesetzt wird, beträgt 6 – 14 Tage.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- ▶ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- ▶ Die gleichzeitige Anwendung mit Ticagrelor oder Ranolazin ist kontraindiziert.
- ▶ Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit einem der folgenden Wirkstoffe ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade de pointes“ (siehe Abschnitt 4.5) ausgelöst werden können.
- ▶ Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Ergotamin-Derivaten (Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann (siehe Abschnitt 4.5).
- ▶ Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit oralem Midazolam ist kontraindiziert.
- ▶ Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- ▶ Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung (kongenital oder nachgewiesener erworbener Verlängerung der QT-Zeit) oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich „Torsade de pointes“) in der Anamnese angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- ▶ Clarithromycin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die an schwerer Leberinsuffizienz in Kombination mit eingeschränkter Nierenfunktion leiden.
- ▶ Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) angewendet werden, die weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe Abschnitt 4.5).

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**EBERTH**  
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

► Wie andere starke CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht bei Patienten, die Colchicin einnehmen, eingesetzt werden.

Clarithromycin sollte aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei Patienten mit Elektrolytstörungen (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) angewendet 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 ausgeschieden. Deshalb ist bei der Anwendung des Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Verdacht auf Störungen der Leberfunktion sind die Konzentrationen der Transaminasen (AST, ALT), der Gamma-GT, der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins im Serum 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 hepatotoxischen 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 schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte dieses Arzneimittel nur unter genauer ärztlicher Beobachtung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### Bei Anwendung anderer Makrolid-Antibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin

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

##### Colchicin

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf. Es wurde über Todesfälle bei einigen solcher Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen wie Triazolam und intrave-

nösem oder oromukosalem Midazolam ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5.2).

##### Kardiovaskuläre Ereignisse

Es wurden bei der Behandlung mit Makroliden, einschließlich Clarithromycin, eine verlängerte Repolarisationsphase des Herzens sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt, die ein Risiko von Herzrhythmusstörungen und Torsade-de-Pointes-Tachykardien bedingen können (siehe Abschnitt 4.8). Da die folgenden Situationen zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich Torsade-de-Pointes-Tachykardien) führen können, sollte Clarithromycin daher mit Vorsicht bei folgenden Patientengruppen verabreicht werden:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Reizweiterleitungsstörungen am Herzen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit Hypokaliämie verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig andere QT-Intervallverlängernde Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).
- Eine begleitende Verabreichung von Clarithromycin mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Intervall-Verlängerung oder bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien verabreicht 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

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 Beta-Laktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z. B. aufgrund von Allergien), können andere Antibiotika wie beispielsweise Clindamycin Medikamente erster Wahl sein. Derzeit werden Makrolide nur bei manchen Infektionen der Haut und Weichteile in Betracht gezogen, wie jenen, die durch *Corynebacterium minutis simum* 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 Arzneimittellexanthem 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 eine Entzündung des Dickdarms (pseudomembranöse Kolitis) berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Über *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde bei Anwendung von fast allen Antibiotika, einschließlich Clarithromycin, berichtet, die in der Form eines leichten Durchfalls bis zur tödlich verlaufenden Kolitis auftreten kann. Eine Antibiotika-Behandlung 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. In Abhängigkeit von der Indikation muss die Beendigung der Therapie mit Clarithromycin Eberth erwogen und, falls erforderlich, sofort eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht angewendet 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 Gabe 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, in der Patienten gleichzeitig Clarithromycin und orale Antikoagulantien erhalten, sollten der INR-Wert und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.

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).

##### 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.

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**EBERTH**  
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

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).

## Sinusitis

Clarithromycin intravenös ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der Sinusitis.

## Pharyngitis / Tonsillitis

Clarithromycin intravenös ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der durch *Streptococcus pyogenes* verursachten Pharyngitis oder Tonsillitis. Bei dieser Indikation sowie als Prophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers ist Penicillin Behandlung der ersten Wahl.

## Akute Otitis media

Clarithromycin intravenös ist häufig nicht das Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der akuten Otitis media.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

### Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Es wurde berichtet, dass Clarithromycin den Plasmaspiegel von Cisaprid (Mittel, das die Darmbewegung anregt), Pimozid (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychiatrischer Erkrankungen), Astemizol und Terfenadin (Mittel zur Behandlung von Allergien) erhöht. Die erhöhten Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe können das Risiko lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Rhythmusstörungen, insbesondere „Torsade de pointes“) erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und einem dieser Wirkstoffe ist kontraindiziert (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 nicht-hydrierten Mutterkornalkaloiden mit akuter Vergiftung, charakterisiert durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten (gefäßverengende Wirkung mit Durchblutungsstörungen, besonders an Fingern und Zehen) und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, assoziiert ist. Die gleichzeiti-

ge Gabe von Clarithromycin und Ergotamin-Derivaten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Orales Midazolam

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg 2-mal 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).

### 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.

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

### 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 Anpassung der Dosis von Clarithromycin oder eine alternative Behandlung ist zu erwägen.**

CYP3A-induzierende Arzneimittel (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) können den Metabolismus von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu sub-therapeutischen 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 aktuelle Fachinformation des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und Rifabutinin führte zu einer Erhöhung der Rifabutinin- 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 Dosisreduktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 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 Clarithromycin-Spiegel 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

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittel-Stoffwechsel hemmt, daher

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**EBERTH**  
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

kann die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Arzneimitteln, die bekannterweise CYP3A-Substrate sind, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann.

Bei Patienten, die mit einem anderen Arzneimittel behandelt werden, das als Substrat für CYP3A bekannt ist, ist Clarithromycin mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat eine enge therapeutische Breite aufweist (z. B. Carbamazepin) und / oder stark durch dieses Enzym verstoffwechselt wird.

Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, kann eine Anpassung der Dosierung angebracht sein und die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, sollen möglichst engmaschig überwacht werden. Von den folgenden Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen ist bekannt oder wird vermutet, dass sie durch das gleiche CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Ergotaminalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulantien (z. B. Warfarin, Rivaroxaban und Apixaban siehe Abschnitt 4.4), atypische Antipsychotika (z. B. Quetiapin), Pimozid, Chinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Arzneimittel die Wechselwirkungen über ähnliche Mechanismen über andere Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems zeigen, sind Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

## Antiarrhythmika

Es wurde über „Torsade de pointes“ nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Chinidin oder Disopyramid berichtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und diesen Arzneimitteln sollten Elektrokardiogramme auf eine 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.

## 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).

## Orale Antidiabetika / Insulin

Bei gleichzeitiger Gabe von 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 wurde 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 ( $AUC_{0-24}$ ) 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 (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 durch Clarithromycin zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Andere CYP3A-Inhibitoren, wie z. B. Clarithromycin, können ebenfalls zu erhöhten Tolterodin-Plasmakonzentrationen führen. Eine Reduzierung der Tolterodin-Dosierung kann bei langsamen Metabolisierern mit CYP2D6-Mangel notwendig sein.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam mit Clarithromycin-Tabletten (500 mg 2-mal täglich) stieg die AUC von Midazolam um das 2,7-Fache nach intravenöser Gabe. Wird während der Clarithromycin-Therapie 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 oraler 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 Gabe von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

## Andere Arzneimittelwechselwirkungen

### Colchicin

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

### Digoxin

Digoxin ist ein Substrat für den Effluxtransporter P-Glycoprotein (Pgp). Clarithromycin inhibiert bekanntermaßen Pgp. Werden Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von Pgp 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 potentiell 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 Dideoxyinosin 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, Cyclosporin, Tacrolimus, Rifabutin, Methylprednisolon, Vinblastin und Cilostazol, die über CYP3A

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

**EBERTH**  
Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel

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-mal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycin-Exposition 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 – 60 ml/min) sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % reduziert werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min soll die Clarithromycin-Dosis 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 anwenden.

#### 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 erhalten, sollten bezüglich auftretender Auffälligkeiten oder Symptomen einer verstärkten oder verlängerten pharmakologischen Wirkung beobachtet werden.

#### Saquinavir

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

Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin (500 mg 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 angewendet werden.

Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Gelatine-Weichkapseln sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir-Gelatine-Hartkapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ungestärktem 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 bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Basierend auf unterschiedlichen Daten aus Tierstudien an Mäusen, Ratten, Hasen und Affen 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 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft wurde über ein erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt im Vergleich zu keiner Anwendung von Antibiotika oder der Anwendung anderer

Antibiotika im gleichen Zeitraum berichtet. Die verfügbaren epidemiologischen Studien über das Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Makroliden einschließlich Clarithromycin während der Schwangerschaft liefern widersprüchliche Ergebnisse. Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne eine vorhergehende sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Clarithromycin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten. Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprosspilzbesiedlung kommen, sodass 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 potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Erkenntnisse zu möglichen Auswirkungen auf die Fertilität vor.

### 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 ingenommen 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 Mycobakterien beobachtet.

#### b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis < 1/10); gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis < 1/100); selten ( $\geq 1/10000$  bis

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

< 1/1000); 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.

Siehe Nebenwirkungstabelle auf Seite 6 und 7 und Fußnoten auf Seite 7.

### 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 Abschnitte 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).

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt*
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Cellulitis <sup>1</sup> , Candidosen, Gastroenteritis <sup>2</sup> , Infektion <sup>3</sup> , vaginale Infektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie, Neutropenie <sup>4</sup> , Thrombozythämie <sup>3</sup> , Eosinophilie <sup>4</sup>	Agranulozytose, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Anaphylaktoide Reaktion <sup>1</sup> , Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Anorexie, verringerter Appetit	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlaflosigkeit	Ängstlichkeit, Nervosität <sup>3</sup>	Psychotische Störung, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume, Manie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust <sup>1</sup> , Dyskinesie <sup>1</sup> , Benommenheit, Somnolenz <sup>5</sup> , Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverluste (nach Absetzen des Arzneimittels meist reversibel)
<b>Herzerkrankungen</b>			Herzstillstand <sup>1</sup> , Vorhofflimmern <sup>1</sup> , QT-Intervallverlängerung auf dem EKG, Extrasystolen <sup>1</sup> , Palpitation	„Torsade de pointes“, ventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Fibrillation
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Vasodilatation <sup>1</sup>		Blutungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Asthma <sup>1</sup> , Epistaxis <sup>2</sup> , Lungenembolie <sup>1</sup>	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis <sup>1</sup> , gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>2</sup> , Gastritis, Proktalgie <sup>2</sup> , Stomatitis, Glossitis, Blähbauch <sup>4</sup> , Obstipation, Mundtrockenheit, Aufstoßen, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Verfärbung der Zunge, Verfärbung der Zähne
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Abnormer Leberfunktionstest	Cholestase <sup>4</sup> , Hepatitis <sup>4</sup> , erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase <sup>4</sup>	Leberfunktionsstörungen, hepatozelluläre und / oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Ausschlag, Hyperhidrose	Bullöse Dermatitis <sup>1</sup> , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag <sup>3</sup>	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS), Akne, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt*
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>			Muskelspasmen <sup>3</sup> , Steifigkeit des Bewegungsapparats <sup>1</sup> , Myalgie <sup>2</sup>	Rhabdomyolyse <sup>2,6,**</sup> , Myopathie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Erhöhter Kreatininspiegel im Blut <sup>1</sup> , erhöhter Ureaspiegel im Blut <sup>1</sup>	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Phlebitis am Injektionsort <sup>1</sup>	Schmerzen am Injektionsort <sup>1</sup> , Entzündung am Injektionsort <sup>1</sup>	Unwohlsein <sup>4</sup> , Pyrexie <sup>3</sup> , Asthenie, Brustschmerzen <sup>4</sup> , Schüttelfrost <sup>4</sup> , Erschöpfung <sup>4</sup>	
<b>Untersuchungen</b>			Abnormes Albumin-Globulin-Verhältnis <sup>1</sup> , erhöhte alkalische Phosphatase im Blut <sup>4</sup> , erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut <sup>4</sup>	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.
- <sup>1</sup> UAW nur beim Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung berichtet.
- <sup>2</sup> UAW nur bei den Retardtabletten berichtet.
- <sup>3</sup> UAW nur beim Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berichtet.
- <sup>4</sup> UAW nur bei den Tabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung berichtet.
- <sup>5,6</sup> siehe Abschnitt c)

## 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 zugrunde liegenden Human-Immunodeficiency-Virus (HIV)-Krankheit oder einer interkurrenten Erkrankung zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Tagesgesamtdosen 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 Tagesgesamtdosen 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 ernstlich pathologischen Spiegel (d. h. der äußere obere oder untere Grenzwert) für den jeweiligen Test lagen. Auf der Basis dieser Kriterien hatten etwa 2 – 3 % der Patienten, die 1000 mg oder 2000 mg Clari-

thromycin 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, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Clarithromycin führt in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden. 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. Im Fall einer Überdosierung von Clarithromycin Eberth soll die Infusion sofort abgebrochen und alle unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Clarithromycin ist nicht ausreichend hämo- oder peritoneal-dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Clarithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktanring.

#### ATC-Code

J01FA09

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Clarithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakterio-statische 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<sub>B</sub>) kommt (sog. MLS<sub>B</sub>-Phänotyp).
- ▶ Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung. Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Clarithromycin mit Azithromycin, Erythromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS<sub>B</sub>-Phänotyp 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. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) – Grenzwerte (v. 10.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. <sup>1)</sup> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1)</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1)</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1)</sup> Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Clarithromycin verwendet werden.

# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## 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.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2020):

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> °
<i>Mycobacterium avium</i> °
<i>Mycobacterium chelonae</i> °
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> °
<i>Mycobacterium kansasii</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<b>SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> °
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Helicobacter pylori</i> 1
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<b>VON NATUR AUS RESISTENTE SPEZIES</b>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und 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 %.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die einmalige intravenöse Applikation von Clarithromycinlactobionat über einen Zeitraum von 30 Minuten erbrachte nach Messung von Clarithromycin im Plasma folgende Werte:

Dosis Clarithromycin (mg)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (h · µg/ml)
75	1,23	0,5	2,1	2,29
125	1,87	0,5	2,3	3,61
250	4,75	0,5	2,6	11,44

Im Steady-State wurden in einer Studie mit 39 gesunden Probanden bei 2-mal täglicher intravenöser Applikation von Clarithromycinlactobionat nach Messung von Clarithromycin im Plasma folgende Werte gefunden:

Dosis Clarithromycin (mg)	Infusionsdauer (min)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
125	30	2,1	2,8
250	30	3,2	3,4
500	60	5,5	6,3

### Verteilung

Bei einer Clarithromycin-Konzentration im Plasma von 0,45 bis 4,5 µg pro ml beträgt die Bindung an Plasmaproteine 72 %. Das Ausmaß der Bindung nimmt mit Zunahme der Konzentration im Plasma 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 Konzentrationen im Plasma und bis zum 10-Fachen über den entsprechenden Konzentrationen von Erythromycin im Gewebe liegen.

Konzentrationen von Clarithromycin im Gewebe (mg/kg) im Steady-State nach oraler Applikation von 2-mal 250 mg bzw. \*2-mal 500 mg\* Clarithromycin:

	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

### Biotransformation / Elimination

Clarithromycin wird intensiv 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 ist das 14-Hydroxy-(R)-Epimer von Clarithromycin mit Spitzenkonzentrationen von 0,6 µg/ml nach oraler Gabe von 2-mal 250 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des Metaboliten beträgt 5 – 6 Stunden. Geringe Mengen von Descladinosyl-Clarithromycin wurden im Plasma nur nach der hohen, oral verabreichten Dosis von 1200 mg Clarithromycin beobachtet.

Bei gesunden Erwachsenen betrug die Plasmahalbwertszeit von Clarithromycin nach oraler Gabe von täglich 1000 mg, aufgeteilt in 2 Einzeldosen,

4,5 – 4,8 Stunden und für 14-Hydroxy-Clarithromycin entsprechend 6,9 – 8,7 Stunden.

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 Wirkstoffes überwiegend (70 – 80 %) mit den Faeces erfolgt. 20 – 30 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden.

### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 – 81 Jahre) wurden nach oraler Gabe von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin im Vergleich zu jüngeren Patienten (21 – 29 Jahre) höhere Clarithromycin-Konzentrationen im Plasma beobachtet. Nach Gabe der 5. Dosis wurde in der Gruppe der jüngeren Patienten eine C<sub>max</sub> von 2,4 µg/ml und bei den älteren Patienten eine C<sub>max</sub> von 3,28 µg/ml ermittelt. Die Eliminationshalbwertszeit 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.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei oraler Verabreichung von 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10 – 122 ml/min) ergaben sich für die Parameter C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, t<sub>1/2</sub> und AUC höhere Werte. Nach Anwendung über eine Dauer von 5 Tagen wurde bei Patienten mit schwerer renaler Insuffizienz (Kreatinin-Clearance 10 – 29 ml/min) ein C<sub>max</sub>-Wert von 8,3 µg/ml gemessen. Ähnliche Veränderungen wurden für die Kinetik des 14-Hydroxy-Metaboliten festgestellt. Die meisten pharmakokinetischen Parameter weisen eine deutliche Korrelation mit der Kreatinin-Clearance auf.

### 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.

*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



# CLARITHROMYCIN EBERTH 500 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Keine.

### 6.2 Inkompatibilitäten

#### Chemische und physikalische Unverträglichkeiten

Zur Auflösung von Clarithromycin Eberth (Herstellung der 5%igen Stammlösung) darf nur steriles Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Lösungen, die anorganische Salze und / oder Konservierungsstoffe enthalten, dürfen zur Herstellung der Stammlösung **nicht** verwendet werden.

Zur Verdünnung der 5%igen wässrigen Stammlösung (Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösungen) dürfen nur die unter Abschnitt 4.2 „Art der Anwendung – Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung“ angegebenen Lösungen verwendet werden.

Diesen gebrauchsfertigen Lösungen dürfen keine Arzneimittel oder sonstigen Stoffe zugemischt werden, außer wenn deren Kompatibilität aufgrund von Untersuchungen bekannt ist.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis

48 Monate

#### Dauer der Haltbarkeit der 5%igen Stammlösung und der gebrauchsfertigen Zubereitungen

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die 5%ige Stammlösung für bis zu 48 Stunden bei 5 °C sowie für bis zu 24 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die gebrauchsfertigen Infusionslösungen für bis zu 48 Stunden bei 5 °C sowie für bis zu 6 Stunden bei 25 °C (Raumtemperatur) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten sowohl die 5%ige Stammlösung als auch die gebrauchsfertigen Infusionslösungen unmittelbar nach ihrer Herstellung verwendet werden. Wenn diese Zubereitungen nicht sofort eingesetzt werden, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern die Herstellung dieser Zubereitungen nicht unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen erfolgt, sind die 5%ige Stammlösung nicht länger als 24 Stunden und die gebrauchsfertigen Infusionslösungen nicht länger als 6 Stunden bei jeweils 2 – 8 °C und vor Licht geschützt aufzubewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Verfalldatum dieses Arzneimittels ist auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung angegeben. Nach Ablauf dieses Datums darf das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

Die 5%ige Stammlösung und die gebrauchsfertigen Infusionslösungen bei 2 – 8 °C (Kühlschrank) aufbewahren (siehe auch unter Abschnitt 4.2 – Art der Anwendung).

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Clarithromycin Eberth 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver.

Die Durchstechflasche enthält 740 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung mit 500 mg Clarithromycin als weißes oder weißliches Pulver.

Packungen mit 1 Durchstechflasche  
Packungen mit 5 Durchstechflaschen  
Packungen mit 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH  
Am Bahnhof 2  
92289 Ursensollen  
Deutschland  
Tel.: +49 9628 92 37 67-0  
Fax: +49 9628 92 37 67-99  
info@eberth.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

85349.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.02.2014 / 13.06.2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig