CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 250 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 2889 mg Sucrose und 1 mg Aspartam.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension.
Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natriumbenzoat pro 5 ml Suspension.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weißes bis cremefarbenes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CLARITHROMYCIN BASICS ist zur Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 12 Jahre indiziert.

CLARITHROMYCIN BASICS ist angezeigt bei Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden, wie:

- Bakterielle Pharyngitis
- Akute Otitis media
- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute bakterielle Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Leichte bis mäßige ambulant erworbene Pneumonie
- Leichte bis mäßige Haut- und Weichteilinfektionen (z.B. Follikulitis, Cellulitis und Erysipel)

Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung antibakterieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Kinder unter 12 Jahren
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 angewendet werden.

Empfohlene Dosen und Dosierungspläne:
Die übliche Behandlungsdauer beträgt 5 bis 10 Tage, abhängig vom Erreger und der Schwere der Erkrankung. Die empfohlene Tagesdosis von CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/ 5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension bei Kindern ist in der folgenden Tabelle angegeben und basiert auf einer Dosierung von 7,5 mg/kg zweimal täglich (b.i.d) bis zu einer maximalen Dosis von 500 mg b.i.d.

Tabelle 1: Dosierung bei Kindern

Dosierung basierend auf dem Körpergewicht (kg)		
Gewicht* [kg]	**Ungefähres Alter [Jahre]**	**Dosis [ml] 2x täglich**
8-11	1-2	1,25
12-19	3-6	2,50
20-29	7-9	3,75
30-40	10-12	5,00

* Kinder < 8 kg Körpergewicht erhalten eine körpergewichtsbezogene Dosierung von 0,15 ml/kg zweimal täglich (etwa 7,5 mg/kg zweimal täglich).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Kindern mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min/1,73 m^2 sollte eine Dosisreduzierung um die Hälfte der Standarddosis auf 7,5 mg/kg pro Tag vorgenommen werden. Bei diesen Patienten sollte die Behandlungsdauer 14 Tage nicht überschreiten.

Art der Anwendung
Vor der Anwendung muss das Granulat mit Wasser rekonstituiert werden, was eine weiße bis cremefarbene Suspension ergibt.

Für die Anwendung nach der Zubereitung ist eine Applikationsspritze zu verwenden.
Vor jedem Gebrauch muss die Suspension kräftig geschüttelt werden.

CLARITHROMYCIN BASICS kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden, da Nahrung die Bioverfügbarkeit nicht beeinflusst.

CLARITHROMYCIN BASICS sollte zweimal täglich gemäß der empfohlenen Dosierung (siehe Tabelle 1) verabreicht werden. Die Dosen sollten in einem Abstand von 12 Stunden gegeben werden.

Anleitung zur Zubereitung der Suspension siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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 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.

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 Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme mit Ticagrelor, Ivabradin oder Ranolazin ist kontraindiziert.

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

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin sollte aufgrund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls nicht bei 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.

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).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Deshalb ist bei der Anwendung des Antibiotikums bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht geboten.

Wird Clarithromycn bei Patienten mit einer mäßigen bis schweren Niereninsuffizienz angewendet, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

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. Den Patienten sollte geraten werden, die Behandlung abzubrechen und ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung auftreten, wie z.B. Anorexie, Gelbsucht, dunkler Urin, Juckreiz oder ein empfindliches Abdomen.

Wie bei fast allen antibakteriellen Arzneimitteln, einschließlich Makroliden, wurde über pseudomembranöse Kolitis berichtet, die mild bis lebensbedrohlich verlaufen kann. Über *Clostridioides-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. Eine sorgfältige Anamnese ist nötig, da CDAD auch noch 2 Monate nach Therapieende auftreten kann. Daher sollte unabhängig von der Indikation ein Abbruch der Clarithromycin-Therapie in Betracht gezogen werden. Mikrobielle Tests sollten durchgeführt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

Es liegen Post-Marketing-Berichte von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige der Colchicin-Vergiftungen traten bei Patienten mit 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).

<u>Kardiovaskuläre Ereignisse</u>
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).
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, Cisaprid, 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 Herzerkrankung, schwerer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen oder klinisch relevanter Bradykardie.
- Patienten, die gleichzeitig andere QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel einnehmen (andere 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
Aufgrund der wachsenden Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden sollten Empfindlichkeitstests durchgeführt werden, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verordnet wird. 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 epidermaler Nekrolyse und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS-Syndrom]) sollte die Behandlung mit Clarithromycin unverzüglich abgesetzt und dringlich eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

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

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 wie z.B. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz von Erregern gegenüber Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten.

Sucrose
5 ml Suspension enthalten 2889 mg Sucrose.
Dies sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus berücksichtigt werden.
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose- Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Aspartam
Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Aspartam pro 5 ml Suspension, entsprechend 0,2 mg/ml. Dies kann schädlich sein für Patienten mit einer Phenylketonurie. Es liegen weder nicht-klinische noch klinische Daten zur Beurteilung des Gebrauchs von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen vor.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

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

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).

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.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

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.

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.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin
Starke Induktoren des Cytochrom-P450-Stoffwechselsystems, wie z.B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können die Metabolisierung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel und Bioverfügbarkeit von Clarithromycin senken und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Stoffwechselprodukts 14-OH-Clarithromycin erhöhen. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterienarten 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.

Fluconazol
Die gleichzeitige Gabe von täglich 200 mg Fluconazol und 2-mal täglich 500 mg Clarithromycin an 21 gesunden 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-OH-Clarithromycin, wurden nicht signifikant durch die gleichzeitige Gabe von Fluconazol beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Ritonavir
Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass eine gleichzeitige Gabe von Ritonavir 200 mg alle acht Stunden und Clarithromycin 500 mg alle zwölf Stunden zu einer deutlichen Hemmung des Stoffwechsels von Clarithromycin führte. Die maximale Konzentration (C_{max}) von Clarithromycin stieg bei gleichzeitiger Gabe mit Ritonavir um 31 %, die minimale Konzentration (C_{min}) um 182 % und die systemische Verfügbarkeit (AUC) um 77 %. Eine im Wesentlichen vollständige Hemmung der Bildung von 14-OH-Clarithromycin wurde festgestellt. Aufgrund des großen therapeutischen Fensters für Clarithromycin sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion jedoch keine Dosisreduktion erforderlich sein.

Jedoch sollten bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, die folgenden Dosisanpassungen berücksichtigt werden: Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 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. Bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden

Ähnliche Dosisanpassungen sollten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Betracht gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren wie Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 „Bi-direktionale Wechselwirkungen“).

Einfluss von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Interaktionen
Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin, von der 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 Ergotaminakaloiden, oralem Midazolam, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Lovastatin und Simvastatin), Colchicin, Ticagrelor, Ivabradin 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 eine enge therapeutische 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, engmaschig überwacht werden.

Arzneimittel oder Arzneimittelklassen, von denen man weiß oder von denen vermutet wird durch dasselbe CYP3A-Isozym metabolisiert zu werden umfasst (jedoch ist diese Liste nicht umfassend) Alprazolam, Carbamazepin, Cilostazol, Ciclosporin, Disopyramid, Ibrutinib, Lomitapid, Methylprednisolon, Midazolam (intravenös), Omeprazol, orale Anti-koagulanzien (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.

Kortikosteroide
Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit systemischen und inhalativen Kortikosteroiden, die primär durch CYP3A metabolisiert werden, ist aufgrund der Möglichkeit einer erhöhten systemischen Exposition mit Kortikosteroiden Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten Patienten engmaschig auf unerwünschte systemische Nebenwirkungen des Kortikosteroids überwacht werden.

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.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs)
Die DOAKs Dabigatran und Edoxaban sind Substrate für den Effluxtransporter P-gp. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 metabolisiert und sind ebenfalls Substrate für P-gp. Vorsicht ist bei der Anwendung von Clarithromycin zusammen mit diesen Wirkstoffen geboten, insbesondere bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

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

Theophyllin, Carbamazepin
Die Ergebnisse klinischer Studien deuten darauf hin, dass es einen leichten, aber statistisch signifikanten Anstieg des zirkulierenden Theophyllin- oder Carbamazepinspiegels gab ($p \leq 0,05$), wenn eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wurde. Eine Dosisreduzierung muss möglicherweise in Betracht gezogen 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 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 Einnahme von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Hydroxychloroquin und Chloroquin
Aufgrund der Möglichkeit der Entstehung von Herzrhythmusstörungen und schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen, sollte Clarithromycin mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die diese Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Colchicin
Colchicin ist ein Substrat für CYP3A und für den Efflux-Transporter 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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Digoxin
Digoxin gilt als 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 Digoxinserumspiegel. Erhöhte Digoxinserumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Digoxin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin
Bei gleichzeitiger 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.

Phenytoin und Valproat
Es 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 und Valproat). Eine Bestimmung der Serumspiegel dieser Arzneimittel wird bei gleichzeitiger Gabe mit Clarithromycin empfohlen. Es wurde von erhöhten Serumwerten berichtet.

Bi-direktionale Wechselwirkungen

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.

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. 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 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 oben „Ritonavir“).
Patienten, die orale Verhütungsmittel einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Durchfall, Erbrechen oder Durchbruchblutungen die Möglichkeit besteht, dass das Verhütungsmittel nicht richtig wirkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Daher wird die Anwendung während der Schwangerschaft ohne eine vorhergehende sorgfältige Abwägung des Nutzens gegen die Risiken nicht empfohlen.

Stillzeit
Clarithromycin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Schätzungen zufolge würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, etwa 1,7 % der nach Körpergewicht berechneten Clarithromycin-Dosis der Mutter erhalten.

Beim mit Muttermilch ernährten Säugling kann es zu Veränderungen der Darmflora mit Durchfällen und zu einer Sprosspilzbesiedlung 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 potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

Fertilität
Es gibt keine Daten über die Wirkung von Clarithromycin auf die Fertilität beim Menschen. 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 und allgemein berichteten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Clarithromycin eingenommen haben, waren: Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung des Geschmackssinns. Die Nebenwirkungen sind normalerweise mild in der Intensität und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Makrolide überein (siehe Abschnitt „b“) unter Abschnitt 4.8).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patienten mit oder ohne vorausgegangene Infektionen mit Mykobakterien 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 der Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Clarithromycin in Zusammenhang gebracht werden, werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 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.

Systemorganklasse	**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[5], Depersonalisation, Depression, Desorientierung, Halluzinationen, Alpträume, Manie

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Systemorgan-klasse	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.
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen,	Bewusstseinsverlust[1], Dyskinesie[1], Benommenheit, Somnolenz[6], Tremor	Krampfanfälle, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Schwerhörigkeit, Tinnitus	Hörverlust
Herzerkrankungen			Herzstillstand[1], Vorhofflimmern[1], QT-Intervallverlängerung auf dem EKG, Extrasystole[1], Palpitation	„Torsades de Pointes", ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern
Gefäßerkrankungen		Vasodilation[1]		Blutungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des 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, Zungen- und Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkrankungen		abnormer Leberfunktionstest	Cholestase[4], Hepatitis[4], erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase[4]	Leberversagen, hepatozelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Hyperhidrose	bullöse Dermatitis[1], Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag[3]	Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCAR), z.B. akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom[5], toxische epidermale Nekrolyse[5], Überempfindlichkeitsreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Hypersensitivitätssyndrom DRESS), Akne

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Systemorganklasse	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.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelspasmen[3], Steifigkeit des Bewegungsapparates[1], Myalgie[2]	Rhabdomyolyse[2,6], Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			erhöhte Kreatininspiegel im Blut[1], erhöhte Ureasewerte im Blut[1]	Nierenversagen, interstitielle 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 Normalised Ratio (INR), verlängerte Prothrombinzeit, abnorme Urinfarbe

[1] UAW nur beim Pulver für ein Konzentrat 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)

* 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.

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).

Es gibt seltene Berichte über Clarithromycin-Tabletten mit verzögerter Freisetzung im Stuhl, von denen viele bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen mit verkürzten GI-Transitzeiten aufgetreten sind. In mehreren Berichten sind Tablettenrückstände im Zusammenhang mit Durchfall aufgetreten. Es wird empfohlen, Patienten, die Tablettenreste im Stuhl haben und deren Erkrankung sich nicht bessert, auf eine andere Clarithromycin-Formulierung (z.B. Suspension) oder ein anderes Antibiotikum umzustellen.

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

d) Kinder und Jugendliche

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 angewendet werden.

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern gleich sind wie bei Erwachsenen.

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 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 % 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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte zeigen, dass eine Überdosierung von Clarithromycin in der Regel zu gastrointestinalen Beschwerden führt. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung nahm 8 g Clarithromycin ein und zeigte daraufhin einen verwirrten Geisteszustand, paranoides Verhalten, Hypokaliämie und Hypoxämie.

Unerwünschte Reaktionen bei Überdosierungen sollten durch die unverzügliche Beseitigung von nicht aufgenommenem Wirkstoff und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Wie bei anderen Makroliden wird davon ausgegangen, dass der Clarithromycin-Serumspiegel durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse nicht wesentlich beeinflusst wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Antibiotika zur systemischen Anwendung: Makrolide.

ATC-Code J01FA09

Wirkungsweise
Clarithromycin ist ein Antibiotikum und gehört zur Gruppe der Makrolide. Der Wirkungsmechanismus von Clarithromycin beruht auf der selektiven Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms empfindlicher Bakterien, wodurch die Translokation der aktivierten Aminosäuren verhindert wird. Clarithromycin hemmt die Proteinbiosynthese bei empfindlichen Bakterien.

Der 14(R)-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Ausgangsverbindung weist ebenfalls eine antibakterielle Wirkung auf. Der Metabolit ist bei den meisten Bakterien, einschließlich *Mycobakterium* spp., weniger aktiv als die Ausgangsverbindung. Eine Ausnahme ist *Haemophilus influenzae*, wo der 14-Hydroxy Metabolit um das 2-Fache aktiver ist, als die Ausgangsverbindung.

Clarithromycin ist auch bakterizid gegen mehrere Bakterienstämme.

Clarithromycin ist üblicherweise *in vitro* aktiv gegen die folgenden Erreger:

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung anhand der Bestimmung der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) für Clarithromycin festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Empfindlichkeit

Clarithromycin ist üblicherweise *in vitro* aktiv gegen die folgenden Erreger:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Streptococcus pyogenes (Gruppe A beta-hämolytische Streptokokken);
Alpha-hämolysierende Streptokokken (Viridans-Gruppe)
Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae
Streptococcus agalactiae
Listeria monocytogenes
Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella (Branhamella) catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
Legionella pneumophila
Bordetella pertussis
Helicobacter pylori
Camphylobacter jejuni
Mycoplasmen
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis
Mycobacterium avium

Mycobacterium leprae
Chlamydia pneumoniae
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides fragilis (Makrolid-empfindlich)
Clostridium perfringens
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.
Proprionibacterium acnes

Clarithromycin ist auch bakterizid gegen verschiedene Bakterienarten wie *H. influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Helicobacter pylori* and *Campylobacter*-Spezies.

Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Clarithromycin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption
Clarithromycin wird nach oraler Verabreichung schnell und gut aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Der mikrobiologisch aktive Metabolit 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin wird durch den First-Pass-Stoffwechsel gebildet. Clarithromycin kann ohne Rücksicht auf Mahlzeiten verabreicht werden, da die Nahrung das Ausmaß der Bioverfügbarkeit nicht beeinträchtigt. Die Nahrung verzögert den Beginn der Aufnahme von Clarithromycin und die Bildung des 14-Hydroxy-Metaboliten leicht.

Verteilung
Clarithromycin liefert Gewebekonzentrationen, die um ein Vielfaches höher sind als die zirkulierenden Wirkstoffwerte. Erhöhte Clarithromycinspiegel wurden sowohl im Tonsillar- als auch im Lungengewebe gefunden. Clarithromycin dringt in einer höheren Konzentration als im Serum in die Mittelohrflüssigkeit ein. Clarithromycin ist zu 80 % an Plasmaproteine auf therapeutischem Niveau gebunden.

Biotransformation
14-Hydroxyclarithromycin ist der wichtigste Metabolit im Urin und macht 10-15 % aus.

Eliminiation
Der größte Teil der restlichen Dosis wird im Stuhl ausgeschieden, vor allem über die Galle. 5-10 % des Ausgangswirkstoffs werden im Stuhl gefunden.

Linearität
Obwohl die Pharmakokinetik von Clarithromycin nicht linear ist, wird der Steady-State innerhalb von 2 Tagen nach der Dosierung erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In 4-Wochen-Studien an Tieren wurde festgestellt, dass die Toxizität von Clarithromycin mit der Dosis und der Dauer der Behandlung zusammenhängt. Bei allen Spezies wurden die ersten Anzeichen von Toxizität am lebenden Tier beobachtet, wobei bei Hunden und Affen innerhalb von 14 Tagen Läsionen auftraten. Die mit dieser Toxizität verbundenen systemischen Expositionsmengen sind nicht im Detail bekannt, aber die toxischen Dosen (300 mg/kg/Tag) waren deutlich höher als die für den Menschen empfohlenen therapeutischen Dosen.
Andere betroffene Gewebe waren der Magen, der Thymus und andere lymphatische Gewebe sowie die Nieren. Bei nahezu therapeutischen Dosen traten nur bei Hunden Bindehautentzündung und Tränenfluss auf. Bei einer Dosis von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen Hornhauttrübungen und/oder Ödeme.

In vitro- und *in vivo*-Studien zeigten, dass Clarithromycin kein genotoxisches Potenzial besitzt.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten, dass Clarithromycin bei der 2-fachen klinischen Dosis beim Kaninchen (IV) und bei der 10-fachen klinischen Dosis bei Affen (po) zu erhöhten Raten von Fehlgeburten führte. Diese Dosen standen im Zusammenhang mit der maternalen Toxizität. In Studien an Ratten wurde keine Embryotoxizität oder Teratogenität festgestellt. Jedoch wurden in zwei Studien bei Ratten, die mit Dosen von 150 mg/kg/d behandelt wurden, kardiovaskuläre Fehlbildungen beobachtet.

Bei Mäusen traten bei der 70-fachen klinischen Dosierung Gaumenspalten auf (Häufigkeit 3-30 %).

Clarithromycin wurde in der Milch von laktierenden Tieren gefunden.

Bei 3 Tage alten Mäusen und Ratten waren die LD_{50}-Werte etwa halb so hoch wie bei erwachsenen Tieren. Junge Tiere zeigten ähnliche Toxizitätsprofile wie erwachsene Tiere, obwohl in einigen Studien über eine erhöhte Nephrotoxizität bei neonatalen Ratten berichtet wurde. Leichte Reduzierungen von Erythrozyten, Blutplättchen und Leukozyten wurden auch bei jungen Tieren festgestellt.

Clarithromycin wurde nicht auf Karzinogenität getestet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)
Macrogol 1500
Talkum
Carbomer
Hochdisperses Siliciumdioxid
Sucrose
Aspartam (E951)
Xanthangummi (E415)
Mononatriumcitrat
Natriumbenzoat (E211)
Titandioxid (E171)
Pfefferminz-Aroma (natürlich und künstlich, sprühgetrocknet, FL SD 517 (HF 82), Virginia Dare Extract Co., Inc.)
Tutti-Frutti-Aroma, 7791931, Givaudan

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Zubereitete Suspension: 14 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Die zubereitete Suspension nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

CLARITHROMYCIN BASICS ist in klaren, durchsichtigen HDPE-Flaschen mit durchgehender Ringmarkierung mit einer durchsichtigen PP-„Lift & Peel“-Versiegelung und einem kindersicheren PP-Verschluss verpackt.

Jede Packung enthält auch eine durchsichtige PP-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (mit einer CE-Kennzeichnung und einer 5 ml-Skala, eingeteilt in 0,25 ml-Schritten mit Markierungen für 2,5/ 3,75 und 5 ml) mit einem HDPE-Kolben und einem LDPE-Adapter für die Flasche.

Packungsgrößen:
1 Flasche mit 34,72 - 38,37 g Granulat zur Herstellung von 50 ml Suspension zum Einnehmen
1 Flasche mit 41,66 - 46,04 g Granulat zur Herstellung von 60 ml Suspension zum Einnehmen
1 Flasche mit 48,61 - 53,72 g Granulat zur Herstellung von 70 ml Suspension zum Einnehmen
1 Flasche mit 69,44 - 76,75 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Suspension zum Einnehmen
1 Flasche mit 97,21 - 107,44 g Granulat zur Herstellung von 140 ml Suspension zum Einnehmen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

a SUN PHARMA company

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung zur Zubereitung

Schritt 1: Nehmen Sie die Flasche aus der Faltschachtel.

Abbildung 1

Schritt 2: Drehen Sie die Flasche um und schütteln Sie sie, bis das gesamte Granulat aufgelockert und vom Flaschenboden abgelöst ist. Dies können Sie kontrollieren, indem Sie die Flasche aufrecht gegen das Licht halten. Schrauben Sie den kindergesicherten Verschluss durch Niederdrücken und gleichzeitiges Linksdrehen ab und ziehen Sie die Versiegelung durch Anheben der Lasche ab (siehe Abbildung 2).

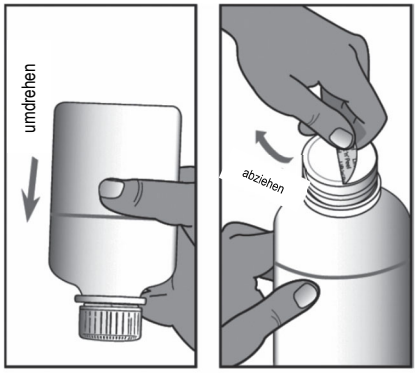


Abbildung 2

Schritt 3: Füllen Sie die Flasche mit Wasser langsam bis zur Ringmarkierung auf. Falls notwendig kann die Flasche gegen das Licht gehalten werden, um den korrekten Füllstand besser zu erkennen. Verschließen Sie die Flasche und drehen Sie sie um. Schütteln Sie die Flasche kräftig für ungefähr 1 Minute bis kein Granulat mehr am Flaschenboden haftet (siehe Abbildung 3). Kontrollieren Sie dies, indem Sie die Flasche aufrecht gegen das Licht halten. Warten Sie kurz, damit sich die Suspension absetzen kann. Falls weiteres Wasser zugegeben werden muss, um die Ringmarkierung zu erreichen, befolgen Sie bitte Schritt 4.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

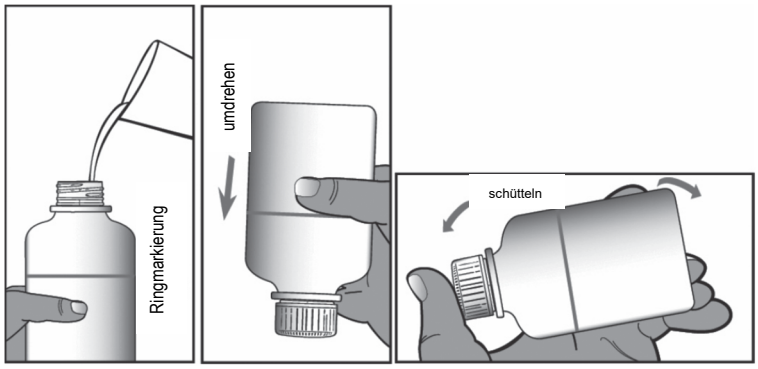


Abbildung 3

Schritt 4: Falls notwendig, füllen Sie nochmals mit Wasser bis zu Ringmarkierung auf. Halten Sie gegebenenfalls die Flasche gegen das Licht, um den korrekten Füllstand besser zu erkennen. Verschließen Sie die Flasche und drehen Sie sie um. Schütteln Sie die Flasche kräftig bis kein Granulat mehr am Flaschenboden haftet (siehe Abbildung 4). Kontrollieren Sie dies, indem Sie die Flasche aufrecht gegen das Licht halten.

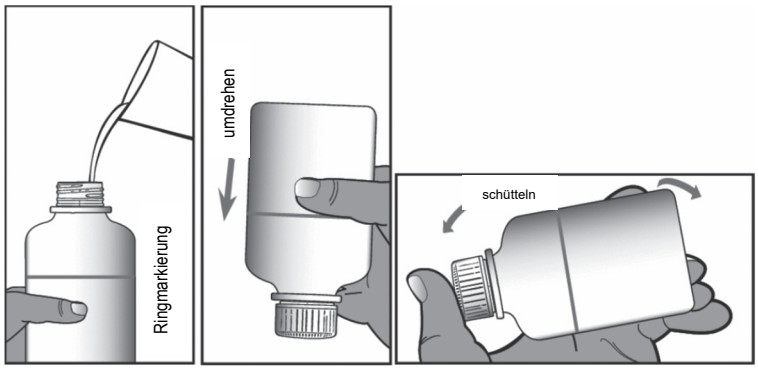
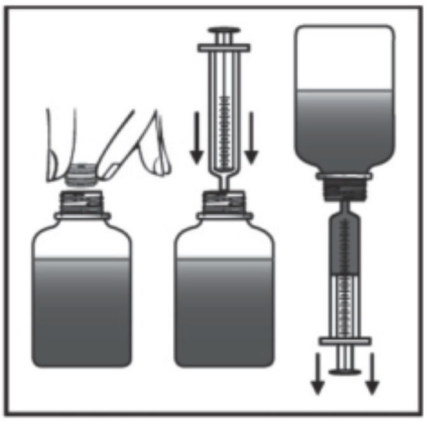


Abbildung 4

Anleitung zur Anwendung

1. Schrauben Sie den Deckel von der Flasche durch Niederdrücken und gleichzeitiges Linksdrehen ab.
2. Entnehmen Sie der Verpackung den beiliegenden, runden Adapter aus Plastik und setzen Sie ihn mit etwas Druck in den Flaschenhals ein. Der Adapter verbleibt im Flaschenhals.
3. Entnehmen Sie auch die Dosierspritze und stellen Sie sicher, dass der Kolben vollständig heruntergedrückt ist. Dadurch wird die Luft, die sich im Inneren der Spritze befindet, entfernt.
4. Setzen Sie die Öffnung der Dosierspritze auf den Adapter.
5. Drehen Sie die Flasche mit Dosierspritze „auf den Kopf“. Halten Sie die Flasche mit der einen und die Dosierspritze mit der anderen Hand.
6. Halten Sie die Spritze ruhig und aufrecht, während Sie den Kolben solange vorsichtig nach unten ziehen, bis sich die Dosierspritze bis zur entsprechenden ml-Markierung, welche für die Patientin/den Patienten benötigt wird, gefüllt hat.
7. Drehen Sie die Flasche wieder um. Lösen Sie die Dosierspritze vorsichtig von dem Adapter und halten Sie die Spritze im Ganzen fest.
8. Die Suspension können Sie der Patientin/dem Patienten direkt mit der Dosierspritze in den Mund geben. Platzieren Sie hierzu die Spitze der Spritze in den Mund der Patientin/des Patienten und drücken Sie langsam den Kolben der Dosierspritze herunter. Lassen Sie dem Patienten/der Patientin genügend Zeit und Ruhe zum Schlucken der Suspension. Alternativ können Sie die mit der Dosierspritze abgemessene Menge auf einen Esslöffel entleeren und der Patientin/dem Patienten verabreichen.
9. Verschließen Sie die Flasche nach der Anwendung.
10. Spülen Sie die Dosierspritze nach jedem Gebrauch sofort gut und sorgfältig mit warmem Seifenwasser durch. Halten Sie die Dosierspritze in/unter Wasser und bewegen Sie den Kolben einige Male „rauf und runter“, um sicherzustellen, dass das Innere der Dosierspritze sauber ist. Bewahren Sie die Dosierspritze zusammen mit dem Arzneimittel an einem sauberen und trockenen Ort auf.

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Langsam den Kolben herunterdrücken

Verabreichung der Suspension

Nach der Einnahme von CLARITHROMYCIN BASICS kann ein bitterer Nachgeschmack auftreten. Daher wird empfohlen, direkt nach der Einnahme etwas zu essen oder ein Glas Wasser oder Saft zu trinken.

Verabreichung von Wasser oder Saft nach der Einnahme von CLARITHROMYCIN BASICS

Alternativ können für die jeweilige Packungsgröße einmalig die folgenden Mengen Leitungswasser in die Flasche gegeben werden:

Packungsgröße	Wassermenge
50 ml	27 ml
60 ml	33 ml
70 ml	38 ml
100 ml	54 ml
140 ml	76 ml

Die Flasche verschließen und kräftig schütteln.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info@basics.de
Internet: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

99587.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.02.2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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
Streptococcus pyogenes ≈
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Legionella pneumophila °
Moraxella catarrhalis
Andere Mikroorganismen
Chlamydophila pneumoniae °
Mycobacterium avium °
Mycobacterium chelonae °
Mycobacterium intrazellulare °
Mycobacterium kansasii °
Mycoplasma pneumoniae °

CLARITHROMYCIN BASICS 250 mg/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*Ω
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Helicobacter pylori 1
Andere Mikroorganismen
Mycobacterium fortuitum
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

° 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 %.
Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10 %.
≈ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 10 %.

V09-00