

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Clarithromycin Ranbaxy 250 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeweils 5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 250 mg Clarithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeweils 5 ml der zubereiteten Suspension enthalten 2508,00 mg Sucrose und 20 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbiges Granulat, das mit Wasser eine weiße bis cremefarbige Suspension bildet.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Ranbaxy ist zur Anwendung bei Kindern von 6 Monaten bis 12 Jahren indiziert.

Clarithromycin Ranbaxy ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen bei Kindern, wenn sie durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden:

- Infektionen der unteren Atemwege, wie infektiöse Pneumonien
- Infektionen der oberen Atemwege, wie Pharyngitis oder Sinusitis
- Infektionen der Haut und Weichteile von leichter bis mittelschwerer Ausprägung
- akute Otitis media

Clarithromycin ist normalerweise *in vitro* wirksam gegen die folgenden Organismen:

Gram-positive Bakterien:

Staphylococcus aureus (Methicillin sensibel); *Streptococcus pyogenes* (Gruppe A Beta-hämolytische Streptokokken); Alpha-hämolytische Streptokokken (Viridian-Gruppe); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Gram-negative Bakterien:

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mycoplasmen:

Mycoplasma pneumoniae; *Ureaplasma urealyticum*.

Andere Organismen: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaerobier:

Makrolid-empfindliche *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp.; *Propionibacterium acnes*.

Clarithromycin Ranbaxy besitzt auch bakterizide Wirkung gegen diverse Bakterienstämme, einschließlich *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* und *Campylobacter species*.

Clarithromycin-Wirkung gegenüber *H. pylori* ist größer im neutralem pH-Wert als stark saurem pH-Wert.

Die offiziellen Empfehlungen zum sachgerechten Einsatz von antibakteriellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Clarithromycin richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten und ist in jedem Einzelfall durch den Arzt zu bestimmen.

Es sind klinische Studien durchgeführt worden, in denen Clarithromycin-Suspension für Kinder bei Säuglingen/Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren angewendet wurde. Daher sollten Kinder unter 12 Jahre Clarithromycin Ranbaxy Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhalten. Die Anwendung von Clarithromycin (Tabletten) wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein Dosierungsschema für die Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/ min, sollte die tägliche Standarddosis um die Hälfte verringert werden, z.B. 250 mg einmal täglich oder 2 x 250 mg täglich bei schwerwiegenderen Infektionen. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung nicht länger als 14 Tage fortgeführt werden.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 5 bis 10 Tage, abhängig vom beteiligten Pathogen und dem Schweregrad der Erkrankung.

Die empfohlene Tagesdosis von Clarithromycin Ranbaxy 250 mg/5 ml - Granulat zur Herstellung einer Suspension bei Kindern wird in der folgenden Tabelle dargestellt und basiert auf einer 2-mal täglichen Anwendung von etwa 7,5 mg/kg Körpergewicht. Dosierungen bis zu 500 mg 2-mal täglich wurden bei der Behandlung von schweren Infektionen eingesetzt.

Für einige Kinder, abhängig vom Körpergewicht, kann die Anwendung von 125 mg/5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zweckmäßiger sein.

Dosierung von Clarithromycin Ranbaxy 250 mg/ 5 ml – Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern

Dosierung basierend auf dem Körpergewicht (kg)				
Körpergewicht (kg) *	ungefähres Alter in Jahren	Dosierung von Clarithromycin in mg 2-mal täglich zu verabreichen	Dosierung der 250 mg/5 ml-Suspension in ml 2-mal täglich zu verabreichen mit Pipette***	Dosierung pro 5ml-Löffel 2-mal täglich
8 - 11	1 - 2	62,5	1,25**	¼**
12 - 19	3 - 6	125	2,5	½
20 - 29	7 - 9	187,5	3,75**	¾**
30 - 40	10 - 12	250	5,0	1

* Bei Kindern < 8 kg sollte auf kg Basis dosiert werden (ca. 7,5 mg/kg 2-mal täglich)

** Um die Notwendigkeit der Schätzung eines ¼ Messlöffels zu vermeiden, wird empfohlen, das 125 mg/5 ml-Granulat zur Herstellung einer Suspension bei Kindern dieser Gewichtsklasse zu verwenden (bitte lesen sie für Details die Produktinformation des 125 mg/5 ml-Granulat zur Herstellung einer Suspension).

*** Der Flasche liegt eine geeichte Spritze, die man als Pipette verwenden kann, bei. Diese ermöglicht eine genauere Dosierung als der ebenfalls beiliegende 5 ml - Löffel, wenn für die richtige Dosis Teillöffelfüllungen erforderlich sind.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Clarithromycin darf nicht an Kinder mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung verabreicht werden. Bei der Verabreichung an Kinder mit Leber- oder Niereninsuffizienz geringeren Ausmaßes, ist Vorsicht geboten.

Art der Anwendung

Clarithromycin Ranbaxy kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden, da Nahrung keinen Einfluss auf das Ausmaß der Bioverfügbarkeit hat.

Clarithromycin Ranbaxy sollte, wie in obiger Tabelle empfohlen, 2-mal täglich verabreicht werden. Die Einzeldosen sollten in 12 Stundenintervallen gegeben werden.

Clarithromycin Ranbaxy kann einen bitteren Nachgeschmack verursachen. Dies können Sie vermeiden, indem Sie nach der Einnahme schnell Saft oder Wasser nachtrinken.

4.3 Gegenanzeigen

Clarithromycin Ranbaxy darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin Ranbaxy und Ergot-Derivaten (Ergotamin oder Dihydroergotamin) ist kontraindiziert, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und folgenden Wirkstoffen ist kontraindiziert: Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin, Dies kann zu einer QT-Verlängerung und zu Herzrhythmusstörungen einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsade de Pointes“ führen. (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit QT-Intervallverlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie (einschließlich „Torsades de pointes“) in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Clarithromycin Ranbaxy darf nicht gleichzeitig mit Ticagrelor oder Ranolazin eingenommen werden.

Clarithromycin Ranbaxy darf nicht bei hypokaliämischen Patienten angewendet werden (Risiko der Verlängerung des QT-Intervalls).

Clarithromycin Ranbaxy darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren (Statinen) angewendet werden, die durch CYP3A4 weitgehend metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie besteht, einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin Ranbaxy darf Patienten, die unter einer stark eingeschränkten Leberfunktion in Kombination mit einer Nierenfunktionsstörung leiden, nicht verabreicht werden.

Wie bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren, darf Clarithromycin nicht gemeinsam mit Colchicin angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Arzt sollte Clarithromycin Ranbaxy an Schwangere nur nach einer sorgfältigen Nutzen-/Risiko-Abwägung verschreiben. Dies gilt insbesondere für die ersten drei Monate der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Clarithromycin wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Daher ist Clarithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden.

Vorsicht ist auch geboten, wenn Clarithromycin Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz verabreicht wird.

Über Fälle von tödlichem Leberversagen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei einigen Patienten können Lebererkrankungen vorbestehen, oder sie können andere hepatotoxische Arzneimittel einnehmen. Patienten müssen angewiesen werden, die Behandlung abzusetzen und ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung entwickeln, wie Anorexie, Gelbsucht, dunkelgefärbter Urin, Pruritus oder empfindliches Abdomen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von antimikrobiellen Therapien wie Clarithromycin zur Behandlung von *H. pylori*-Infektionen kann zur Selektion von Antibiotika-resistenten Organismen führen.

Auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolid-Antibiotika sowie Lincomycin und Clindamycin ist zu achten. Bei diesen Patienten ist Clarithromycin Ranbaxy deshalb mit Vorsicht zu verordnen.

Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Makrolidantibiotika, wurden Fälle von leichter bis lebensbedrohlicher pseudomembranöser Kolitis berichtet. *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. Durch eine Antibiotikabehandlung wird die normale Darmflora verändert, was zu einem übermäßigen Wachstum von *C. difficile* führen kann. Eine CDAD muss bei allen Patienten in Betracht gezogen

werden, die nach der Anwendung von Antibiotika unter Durchfall leiden. Eine sorgfältige Anamnese ist erforderlich, da Fälle von CDAD auch noch über zwei Monate nach der Verabreichung von Antibiotika berichtet wurden. Deshalb sollte in diesen Fällen ein Absetzen der Clarithromycin-Therapie ungeachtet der Indikation erwogen werden. Mikrobiologische Untersuchungen sollten durchgeführt und die entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Arzneimittel, die eine Auswirkung auf die Peristaltik haben, müssen vermieden werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin Ranbaxy und anderen ototoxischen Substanzen, insbesondere Aminoglycoside. Die Vestibular- und Gehörfunktionen sollten während und nach der Behandlung überwacht werden

Auf Grund des Risikos eines verlängerten QT-Intervalls ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von Clarithromycin Ranbaxy bei Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen, schwerer Herzinsuffizienz, Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) sowie bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel mit QT-verlängernder Wirkung. Clarithromycin Ranbaxy soll nicht angewendet werden bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.3).

Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse muss die Clarithromycin-Therapie sofort abgebrochen und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin mit Arzneimitteln, die zur Induktion des Cytochrom-CYP3A4-Enzyms führen, aufgrund der Möglichkeit von subtherapeutischen Ebenen von Clarithromycin, (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine):

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten, wenn Clarithromycin und Statine gleichzeitig verschrieben werden. Bei Patienten, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnehmen, wurde über Rhabdomyolyse berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden. Falls eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verschreiben. Die Anwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängig ist (z.B. Fluvastatin), sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Hypoglykämika/Insulin: Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin und oralen Hypoglykämika (wie Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin kann zur signifikanten Hypoglykämie führen. Eine sorgfältige Glukose-Überwachung wird empfohlen.

Orale Antikoagulanzen: Es besteht das Risiko schwerer Hämorrhagie und signifikanter Erhöhungen des International Normalized Ratio (INR) und einer Verlängerung der Prothrombinzeit (Quickwert), wenn Clarithromycin gleichzeitig mit Warfarin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). INR und die Prothrombinzeit sollten häufig überwacht werden, wenn Patienten Clarithromycin und orale Antikoagulanzen gleichzeitig erhalten.

In Gegenden mit hoher Erythromycin A-Resistenz ist es besonders wichtig, die Entwicklung eines Empfindlichkeitsmusters gegenüber Clarithromycin in Betracht zu ziehen. Bei Clarithromycin handelt es sich um ein halb-synthetisches Derivat von Erythromycin A.

Pneumonie: Im Hinblick auf die wachsende Resistenz des *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Makroliden ist es wichtig, Sensibilitätstests durchzuführen, wenn Clarithromycin bei ambulant erworbener Pneumonie verabreicht wird. Bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie sollte Clarithromycin in Kombination mit zusätzlichen, geeigneten Antibiotika angewendet werden.

Leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes: Diese Infektionen werden am häufigsten von *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pyogenes* verursacht, die beide Makrolidantibiotika gegenüber resistent sein können. Es ist deshalb wichtig, dass Sensibilitätstests durchgeführt werden. In Fällen, in denen Beta-Laktam-Antibiotika nicht angewendet werden können (z.B. Allergie), können andere Antibiotika, wie Clindamycin, Mittel der ersten Wahl sein. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Makrolide eine Rolle bei einigen Haut- und Weichteilinfektionen spielen, wie bei denen, die durch *Corynebacterium minutissimum*, Akne vulgaris und Erysipel verursacht werden, und in Situationen, in denen eine Behandlung mit Penicillin nicht geeignet ist.

Clarithromycin ist nicht das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Pharyngitis. Es ist nur angezeigt, wenn, insbesondere bei Streptokokkeninfektionen, eine Überempfindlichkeit gegen Penicillin vorliegt oder Penicillin aus anderen Gründen kontraindiziert ist.

Es liegen Berichte nach Markteinführung von Colchicin-Vergiftungen bei gleichzeitiger Einnahme von Clarithromycin und Colchicin vor, insbesondere bei älteren Patienten. Einige dieser Fälle traten bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf. Es gibt Berichte über den Tod einiger solcher Patienten (siehe Abschnitt 4.5). D gleichzeitige Verabreichung von Colchicin und Clarithromycin ist kontraindiziert.

Zu Vorsicht wird bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clarithromycin und Triazolobenzodiazepinen, wie Triazolam und Midazolam, geraten (siehe Abschnitt 4.5).

Clarithromycin Ranbaxy enthält pro 5 ml zubereiter Suspension 20 mg **Aspartam** als Quelle für Phenylalanin. Diese Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die eine Phenylketonurie haben.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittel-wechselwirkungen strikt kontraindiziert:

Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin

Erhöhte Cisaprid-Plasmaspiegel sind von Patienten berichtet worden, die Clarithromycin und Cisaprid gleichzeitig erhalten. Dies kann zur Verlängerung des QT-Intervalls und zu Herzrhythmusstörungen, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes führen. Ähnliche Auswirkungen sind bei Patienten beobachtet worden, die Clarithromycin und Pimozid gleichzeitig anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Von Makroliden wird berichtet, dass sie den Metabolismus von Terfenadin ändern, was zu einer erhöhten Terfenadin-Konzentration führt, die gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen, wie einer Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de Pointes in Verbindung gebracht wird (siehe Abschnitt 4.3). In einer Studie an 14 gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin und Terfenadin zu einem zwei- bis dreifachem Anstieg des Säuremetaboliten von Terfenadin im Serum und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, die zu keinen klinisch nachweisbaren Auswirkungen führten. Ähnliche Auswirkungen sind bei der gleichzeitigen Verabreichung von Astemizol und anderen Makrolidantibiotika beobachtet worden.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Berichte nach Markteinführung weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin mit Ergotamin oder Dihydroergotamin mit akuter Ergotvergiftung, gekennzeichnet durch Vasospasmus und Ischämien in den Extremitäten und anderen Geweben, einschließlich des zentralen Nervensystems, verbunden ist. Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin Ranbaxy und diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die gleichzeitige Anwendung von Clarithromycin mit Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.), da diese Statine weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert werden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin erhöht die Konzentration der Statine, wodurch das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht ist. Fälle von Rhabdomyolyse wurden bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Statine gleichzeitig einnahmen. Falls eine Behandlung mit Clarithromycin nicht vermieden werden kann, muss eine Therapie mit Lovastatin und Simvastatin während des Behandlungszeitraumes ausgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Statinen.

Falls eine gleichzeitige Behandlung mit Clarithromycin und Statinen nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die niedrigste zugelassene Dosierung des Statins zu verabreichen. Die Anwendung eines Statins, das nicht vom CYP3A-Metabolismus abhängig ist (z.B. Fluvastatin) sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Clarithromycin

Arzneimittel, die CYP3A-Induktoren sind (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), können die Verstoffwechslung von Clarithromycin induzieren. Dies kann zu subtherapeutischen Spiegeln von Clarithromycin und damit zu einer verminderten Wirksamkeit führen. Außerdem könnte es notwendig sein, den Plasmaspiegel des CYP3A-Induktors zu überwachen, da dieser aufgrund der Hemmung von CYP3A durch Clarithromycin erhöht sein kann (siehe auch die entsprechende Packungsbeilage des verabreichten CYP3A4-Inhibitors). Die gleichzeitige Verabreichung von Rifabutin und Clarithromycin führt zu einer Erhöhung von Rifabutin und zu einer Verringerung des Clarithromycin-Serumspiegels zusammen mit einem erhöhten Risiko einer Uveitis.

Die folgenden Arzneimittel sind dafür bekannt, die Konzentration von Clarithromycin im Serum zu beeinflussen, oder dies wird vermutet. Die Anpassung der Clarithromycin-Dosis oder die Erwägung einer alternativen Behandlung kann erforderlich sein.

Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin

Starke Induktoren des Cytochrom- P450-Stoffwechselsystems wie Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können die Verstoffwechslung von Clarithromycin beschleunigen und somit die Plasmaspiegel von Clarithromycin senken, und die des ebenfalls mikrobiologisch aktiven Metaboliten, 14-OH-Clarithromycins, erhöhen.

Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, kann der beabsichtigte Therapieeffekt durch die gleichzeitige Verabreichung von Clarithromycin Ranbaxy und Enzyminduktoren beeinträchtigt werden.

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 Fluconazol 200 mg täglich und Clarithromycin 500 mg 2-mal täglich an 21 gesunde Probanden führte zu einem Anstieg der mittleren Minimalkonzentration von Clarithromycin im Steady-State (C_{min}) und zu einem Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von 33 % bzw. 18 %. Die Steady-State-Konzentrationen des aktiven Metaboliten 14-OH-Clarithromycin wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Eine Clarithromycin-Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ritonavir

Eine pharmakokinetische Studie stellte unter Beweis, dass die gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir 200 mg alle 8 Stunden und Clarithromycin 500 mg alle 12 Stunden zu einer deutlichen Hemmung des Metabolismus von Clarithromycin führte. Clarithromycin C_{max} erhöhte sich um 31 %, C_{min} erhöhte sich um 182 % und AUC stieg um 77 % bei der gleichzeitigen Verabreichung von Ritonavir an. Die Bildung des 14-OH-Metaboliten wurde nahezu vollständig gehemmt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisverringerng bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte jedoch die folgende Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden: Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30-60 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % verringert werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % verringert werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir sollte eine Tagesdosis von 1 g Clarithromycin nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine ähnliche Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden, wenn Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren, einschließlich Atazanavir und Saquinavir, angewendet wird (siehe nachstehender Abschnitt, bidirektionale Arzneimittelwechselwirkungen).

Auswirkungen von Clarithromycin auf andere Arzneimittel

CYP3A-basierte Wechselwirkungen

Es ist bekannt, dass Clarithromycin den CYP3A-basierten Arzneimittelstoffwechsel hemmt, daher kann die gleichzeitige Gabe eines Arzneimittels, das hauptsächlich über das CYP3A metabolisiert wird, zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel dieses Arzneimittels führen, was zu einer Verstärkung und Verlängerung der therapeutischen und unerwünschten Wirkung der Begleitmedikation führen kann. Clarithromycin Ranbaxy sollte bei Patienten, die eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln erhalten, die als Substrat für CYP3A bekannt sind, mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere dann, wenn das CYP3A-Substrat einen engen Sicherheitsspielraum (z.B. Carbamazepin) aufweist, und/oder das Substrat durch dieses Enzym in großem Umfang metabolisiert wird.

Dosisanpassungen können in Erwägung gezogen werden und, wenn möglich, sollten die Serumkonzentrationen von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A verstoffwechselt werden, bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin erhalten, engmaschig überwacht werden.

Die folgenden Arzneimittel oder Arzneimittelklassen sind dafür bekannt, dass sie vom gleichen Isozym CYP3A metabolisiert werden, bzw. es wird diese Metabolisierung vermutet: Alprazolam, Astemizol, Carbamazepin, Cilostazol, Cisaprid, Cyclosporin, Disopyramid, Ergotalkaloide, Lovastatin, Methylprednisolon, Midazolam, Omeprazol, orale Antikoagulanzen (z.B. Warfarin, siehe Abschnitt 4.4), Pimozid, Quinidin, Rifabutin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Tacrolimus, Terfenadin, Triazolam und Vinblastin. Zu den Arzneimitteln, die eine Wechselwirkung durch ähnliche Mechanismen über andere Isozyme innerhalb des Cytochrom-P450-Systems bewirken, gehören Phenytoin, Theophyllin und Valproat.

Antiarrhythmika

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Torsade de Pointes nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Quinidin oder Disopyramid. Elektrokardiogramme sollten auf eine Verlängerung des QT-Intervalls kontrolliert werden, wenn Clarithromycin zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet wird. Die Konzentrationen von Quinidin und Disopyramid sollten während der Clarithromycin-Therapie kontrolliert werden.

Es wurde über Hyperglykämie nach gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und Disopyramid berichtet. Daher sollten die Blutzuckerspiegel bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe überwacht werden.

Orale Antidiabetika/Insulin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und einigen Antidiabetika wie Nateglinid und Repaglinid kann das CYP3A durch Clarithromycin gehemmt werden, wodurch eine Hypoglykämie verursacht werden kann. Eine sorgfältige Überwachung der Glucose wird empfohlen.

Omeprazol

Clarithromycin (500 mg alle 8 Stunden) wurde in Kombination mit Omeprazol (40 mg täglich) an gesunde, erwachsene Probanden verabreicht. Die Steady-State Plasmaspiegel von Omeprazol waren erhöht (C_{max} , AUC_{0-24} , und $t_{1/2}$ erhöht um 30 %, 89 %, bzw. 34 %), wenn Clarithromycin gleichzeitig verabreicht wurde. Der mittlere gastrische 24-Stunden pH-Wert betrug 5,2, wenn Omeprazol allein verabreicht und 5,7, wenn Omeprazol gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wurde.

Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil

Alle diese Phosphodiesterase-Inhibitoren werden, zumindest teilweise, über CYP3A metabolisiert und CYP3A kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Clarithromycin gehemmt werden. Die gleichzeitige Gabe von Clarithromycin und Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil könnte möglicherweise zu einer erhöhten Exposition des Phosphodiesterase-Inhibitors führen. Eine Dosisreduzierung von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sollte in Erwägung gezogen werden, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin Ranbaxy verabreicht werden.

Theophyllin, Carbamazepin

Ergebnisse aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass es zu einem geringen, aber statistisch signifikanten Anstieg ($p \leq 0,05$) der Theophyllin- oder Carbamazepin-Serumspiegel kam, wenn eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wurde. Es kann erforderlich sein, eine Dosisreduzierung in Erwägung zu ziehen.

Tolterodin

Der primäre Weg der Metabolisierung von Tolterodin erfolgt über das 2D6-Isoenzym des Cytochrom-P450 (CYP2D6). In einer Untergruppe der Population ohne CYP2D6 erfolgt der identifizierte Weg der Metabolisierung über CYP3A. In dieser Populationsuntergruppe führt die Hemmung von CYP3A zu einer signifikant höheren Tolterodin-Serumkonzentration. Eine Verringerung der Tolterodin-Dosierung kann bei Vorhandensein von CYP3A-Inhibitoren, wie Clarithromycin, bei schwachen CYP2D6-Metabolisierern erforderlich 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 Verabreichung, und um das 7-fache nach der oralen Verabreichung von Midazolam. Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Midazolam und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wird Midazolam gleichzeitig mit Clarithromycin intravenös verabreicht, muss der Patient engmaschig überwacht werden, um gegebenenfalls die Dosierung anzupassen. Dieselben Vorsichtsmaßnahmen gelten auch bei der Verabreichung von anderen Benzodiazepinen, die über CYP3A metabolisiert werden, einschließlich Triazolam und Alprazolam. Bei Benzodiazepinen, die bei ihrer Elimination nicht CYP3A-abhängig sind (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Clarithromycin unwahrscheinlich.

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Es wird geraten, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen

Aminoglykoside

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Clarithromycin und anderen ototoxischen Substanzen, insbesondere Aminoglykoside (siehe Abschnitt 4.4).

Colchicin

Colchicin ist Substrat sowohl für CYP3A als auch für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP). Clarithromycin und andere Makrolide inhibieren bekannterweise CYP3A und PGP. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Colchicin kann die Hemmung von PGP und/oder CYP3A durch Clarithromycin zu einer erhöhten Colchicin-Exposition führen. Patienten sollte bezüglich klinischer Symptome einer Colchicin-Vergiftung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

Man geht davon aus, dass Digoxin Substrat für den Effluxtransporter P-Glykoprotein (PGP) ist. Clarithromycin inhibiert bekannterweise PGP. Werden Clarithromycin und Colchicin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von PGP durch Clarithromycin zu einer erhöhten Colchicin-Exposition. Erhöhte Digoxin-Serumspiegel wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Clarithromycin und Digoxin gleichzeitig erhielten. Einige Patienten zeigten klinische Symptome einer Digoxin-Vergiftung, einschließlich potenziell tödlicher Arrhythmien. Die Digoxin-Serumkonzentration sollte bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Clarithromycin einnehmen, sorgfältig kontrolliert werden.

Zidovudin

Die gleichzeitige Einnahme von Clarithromycin Ranbaxy Filmtabletten und Zidovudin bei erwachsenen HIV-Patienten kann eine verminderte Plasmakonzentration von Zidovudin im Steady-State zur Folge haben. Da Clarithromycin offenbar die Absorption des gleichzeitig verabreichten oralen Zidovudin behindert, lässt sich diese Interaktion durch die gestaffelte Einnahme der Dosen von Clarithromycin und Zidovudin in Intervallen von 1-2 Stunden weitgehend vermeiden. Diese Wechselwirkung scheint bei HIV-infizierten Kindern nicht aufzutreten, die die Clarithromycin-Suspension mit Zidovudin oder Dideoxyinosin erhalten. Diese Interaktion ist unwahrscheinlich, wenn Clarithromycin als intravenöse Infusion verabreicht wird.

Phenytoin und Valproat

Es gibt Spontanmeldungen oder Publikationen über Interaktionen mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich Clarithromycin mit Substanzen, welche nicht über CYP3A verstoffwechselt werden (z.B. Phenytoin und Valproat). Serumspiegelbestimmungen werden für diese Präparate empfohlen, wenn diese gemeinsam mit Clarithromycin verabreicht werden. Erhöhte Serumkonzentrationen wurden berichtet.

Bi-direktionale Arzneimittelwechselwirkungen

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 1-mal täglich) führte zu einem 2-fachen Anstieg der Clarithromycinexposition und zu einer 70 %-igen Verringerung der 14-OH-Clarithromycinexposition, mit einer Steigerung der AUC von Atazanavir um 28 %. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Clarithromycin ist eine Dosisverringerng bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht notwendig. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance 30 bis 60 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 50 % verringert werden. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 30 ml/min sollte die Clarithromycin-Dosis um 75 % verringert werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Proteaseinhibitoren sollte die Dosierung von Clarithromycin 1000 mg pro Tag nicht überschritten werden.

Calciumkanalblocker

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Calciumkanalblockern, wie z.B. Verapamil, Amlodipin, Diltiazem, die über CYP3A4 metabolisiert werden, aufgrund des Risikos einer Hypotonie. Durch diese Wechselwirkung können die Plasmaspiegel sowohl von Clarithromycin als auch von den Calciumkanalblockern erhöht sein. Bei Patienten, die gleichzeitig Clarithromycin und Verapamil einnahmen, wurden Hypotonie, Bradyarrhythmie und Laktatazidose beobachtet.

Itraconazol

Sowohl Clarithromycin als auch Itraconazol sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A und führen zu einer bidirektionalen Arzneimittelinteraktion. Clarithromycin könnte die Plasmaspiegel von Itraconazol erhöhen, während Itraconazol die Plasmaspiegel von Clarithromycin erhöhen könnte. Patienten, die gleichzeitig Itraconazol und Clarithromycin einnehmen, sollten bezüglich der Anzeichen oder Symptome 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 2-mal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapseln, 1200 mg 3-mal täglich) an 12 gesunde Probanden führte zu einer AUC im Steady-State und maximalen Konzentrationen (C_{max}) von Saquinavir, die 177 % bzw. 187 % höher lagen als bei der alleinigen Verabreichung 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 der Weichgelatine kapsel sind nicht unbedingt übertragbar auf die Anwendung von Saquinavir Hartgelatine kapseln. Beobachtungen aus Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Saquinavir allein sind nicht unbedingt übertragbar auf die Wirkungen, die mit Saquinavir/Ritonavir zu beobachten sind. Wenn Saquinavir gleichzeitig mit Ritonavir verabreicht wird, ist die mögliche Wirkung von Ritonavir auf Clarithromycin zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Clarithromycin in der Anwendung während der Schwangerschaft konnte nicht belegt werden. Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse von Studien mit Mäusen, Ratten, Hasen und Affen kann die Möglichkeit von negativen Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Clarithromycin Ranbaxy während der Schwangerschaft ohne sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko nicht empfohlen.

Stillzeit

Die Sicherheit von Clarithromycin bei der Anwendung während der Stillzeit wurde noch nicht nachgewiesen. Clarithromycin wurde in der Muttermilch von stillenden Tieren und Menschen nachgewiesen.

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 Desorientiertheit, 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 in Verbindung mit der Clarithromycin-Therapie sowohl in der Erwachsenen- als auch in der Kinderpopulation waren Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Geschmacksstörung. Diese Nebenwirkungen sind in ihrem Schweregrad gewöhnlich leicht und stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Makrolidantibiotika überein. (siehe Abschnitt b von Abschnitt 4.8)

Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen in klinischen Studien zwischen den Patientenpopulationen mit oder ohne vorbestehende mykobakterielle Infektionen.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden Nebenwirkungen dargestellt, über die in klinischen Studien und aus den Erkenntnissen nach Markteinführung von Clarithromycin Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, Granulat für orale Suspension, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und Retardkapseln berichtet wurde.

Die Nebenwirkungen, die als mindestens möglicherweise mit Clarithromycin verbunden eingestuft wurden, werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit wie folgt bewertet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Nebenwirkungen aus Erkenntnissen nach dem Inverkehrbringen. Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in absteigender Schwerereihenfolge dargestellt, wenn der Schweregrad beurteilt werden konnte.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Nicht bekannt (Die Häufigkeit konnte aus den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden.)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion	pseudomembranöse Kolitis, <i>Erysipel</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immun- systems ⁵			anaphylaktische Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit	anaphylaktische Reaktion, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Anorexie, verringerter Appetit	
psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Nervosität ³ , Schreien ³	Psychose, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Orientierungslosigkeit, Halluzinationen, Alpträume
Erkrankungen des Nerven- systems		Geschmacks- störungen, Kopfschmerzen, Geschmacks- störung	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Schläfrigkeit ⁶ , Tremor	Krämpfe, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Hörbeeinträchtigung, Tinnitus	Taubheit
Herzerkran- kungen			Herzstillstand ¹ , Kammerflimmern ¹ , Verlängerung des QT- Intervalls im EKG ⁷ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁷ , ventrikuläre Tachykardie ⁷

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Die Häufigkeit konnte aus den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden.)
Gefäßerkran- kungen		Vasodilation ¹		Hämorrhagie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxe ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts		Diarrhö ⁹ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmer- zen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Bauchauftreibung ⁴ , Konstipation, Mundtrockenheit, Eruktion, Flatulenz	akute Pankreatitis, Zungen- und Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkran- kungen		abnormaler Leberfunktions- test	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Alanin- Aminotransferasewerte, erhöhte Aspartat- Aminotransferasewerte, erhöhte Gamma- Glutamyltransferasewerte ⁴	Leberversagen ¹⁰ , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Dermatitis bullosa ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulo-papulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , DRESS- Syndrom, Akne
Skelettmus- kulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Muskelspasmen ³ , muskuloskelettale Steifheit ¹ , Myalgie ²	Rhabdomyolyse ^{2,11} , Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			erhöhte Serum-Kreatinin- Werte ¹ , erhöhte Harnstoffwerte im Serum ¹	Nierenversagen, interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	Phlebitis an der Injektions- stelle ¹	Schmerzen an der Injektions- stelle ¹ , Entzündung der Injektionsstelle ¹	Unwohlsein ⁴ , Pyrexie ³ , Asthenie, Schmerzen im Brustraum ⁴ , Frösteln ⁴ , Erschöpfung ⁴	
Untersuchungen			abnormales Albumin- Globulin-Verhältnis ¹ , erhöhte Alkalin-Phosphatasewerte im Serum ⁴ , erhöhte Laktat- Dehydrogenasewerte im Serum ⁴	erhöhter INR-Wert, Verlängerung der Prothrombinzeit, abnormale Urinfärbung

¹ UAWs wurden nur berichtet für Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

² UAWs wurden nur berichtet für Retardkapseln

³ UAWs wurden nur berichtet für Granulat für orale Suspension

⁴ UAWs wurden nur berichtet für Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

^{5,7,9,10} Siehe Abschnitt a)

^{6,8,11} Siehe Abschnitt c)

c. Beschreibung der selektierten Nebenwirkungen

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

In einigen Berichten über Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit Statinen, Fibraten, Colchicin oder Allopurinol verabreicht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es gibt Berichte nach Markteinführung über Arzneimittelwechselwirkungen und Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) (z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit) bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolam. Daher wird empfohlen, die Patienten auf erhöhte pharmakologische Effekte im ZNS zu beobachten (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Population: Nebenwirkungen bei immungeschwächten Patienten (siehe Abschnitt e)

d. Kinder und Jugendliche

Es sind klinische Studien durchgeführt worden, in denen Clarithromycin-Suspension für Kinder bei Säuglingen/Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren angewendet wurde. Kinder unter 12 Jahren sollten daher die Clarithromycin-Suspension für Kinder erhalten. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein Dosierungsregime für die Anwendung der Clarithromycin IV-Darreichungsform bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen wie bei Erwachsenen sind.

e. Andere spezielle Populationen

Immungeschwächte Patienten

Bei AIDS- oder anderen immungeschwächten Patienten, die mit höheren Clarithromycin-Dosen gegen mykobakterielle Infektionen über einen längeren Zeitraum behandelt werden, ist es häufig schwierig, Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Gabe von Clarithromycin in Verbindung stehen, von den zugrunde liegenden Anzeichen des humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder interkurrenten Erkrankungen zu unterscheiden.

Bei erwachsenen Patienten, die mit der Tagesgesamtdosis von 1000 mg und 2000 mg Clarithromycin behandelt wurden, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörung, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautausschlag, Blähungen, Kopfschmerzen, Verstopfung, Hörbeeinträchtigung, Erhöhungen des SGOT- und des SGPT-Wertes. Zu den weiteren Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit gehören Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit. Die Inzidenz war bei Patienten, die mit 1000 mg bzw. 2000 mg behandelt wurden, vergleichbar, trat aber im Allgemeinen 3- bis 4-mal häufiger bei den Patienten auf, die eine tägliche Gesamtdosis von 4000 mg Clarithromycin erhielten.

Bei diesen immungeschwächten Patienten erfolgte eine Beurteilung der Laborwerte durch Analyse der Werte, die außerhalb des stark abnormalen Bereichs (d.h. äußerster hoher oder niedriger Grenzwert) für den spezifischen Test lagen. Auf der Grundlage dieser Kriterien wiesen ca. 2 %-3 % derjenigen Patienten, die täglich 1000 mg oder 2000 mg Clarithromycin erhielten, stark abnormal erhöhte SGOT- und SGPT-Werte, sowie eine abnormal niedrige Leukozyten- und Thrombozytenzahl auf. Ein geringerer Prozentsatz der Patienten in diesen zwei Dosierungsgruppen wies auch erhöhte Blut Harnstoff-Stickstoffwerte auf. Eine leicht erhöhte Inzidenz von abnormalen Werten bei allen Parametern außer der Leukozytenzahl wurde bei Patienten beobachtet, die täglich 4000 mg erhielten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome bei Vergiftung

Berichte weisen darauf hin, dass bei Einnahme großer Mengen von Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten sind. Symptome von Überdosierung werden größtenteils bezogen auf die Beobachtung einer Nebenwirkung.

Ein Patient mit einer bipolaren Störung in der Anamnese nahm 8 g Clarithromycin ein und zeigte Veränderungen des

Geisteszustandes, paranoide Verhaltensmuster, Hypokaliämie sowie Hypoxämie.

Therapie bei Vergiftung

Ein spezifisches Antidot zur Behandlung von Überdosierungen gibt es nicht.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten, sollten durch umgehende Entfernung von nicht resorbiertem Wirkstoff und unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Wie auch bei anderen Makroliden kann bei Clarithromycin nicht davon ausgegangen werden, dass die Plasmakonzentrationen durch Peritonealdialyse oder Hämodialyse beeinflusst werden. Im Falle einer Überdosierung sollte die Gabe von intravenösem Clarithromycin eingestellt und alle anderen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmadynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Makrolide

ATC-Code

J01FA09

Wirkungsweise

Bei Clarithromycin handelt es sich um ein halb-synthetisches Derivat von Erythromycin A. Clarithromycin entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen empfindlicher Bakterien und unterdrückt die Proteinsynthese. Clarithromycin zeigte hervorragende *in vitro*-Aktivität gegen die Standardstämme klinischer Isolate. Es ist stark wirksam gegen eine große Auswahl von aeroben und anaeroben gram-positiven und gram-negativen Organismen. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) von Clarithromycin sind allgemein 2-fach niedriger als die MHK-Werte von Erythromycin.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin besitzt ebenfalls antimikrobielle Aktivität. Die MHK-Werte dieses Metaboliten sind gleich oder 2-fach höher als die MHK-Werte der Muttersubstanz, mit Ausnahme von *H. influenza*, bei dem der 14-Hydroxy-Metabolit eine 2fach höhere Aktivität besitzt als die Muttersubstanz. Clarithromycin hat auch bakterizide Wirkung gegen einige Bakterienstämme.

Grenzwerte

Nach dem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) wurden folgende Grenzwerte für Clarithromycin festgelegt:

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 auf Grund 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.

Clarithromycin ist gewöhnlich *in vitro* wirksam gegen die folgenden Organismen:

Gram-positive Bakterien:

Staphylococcus aureus (Methicillin sensibel); *Streptococcus pyogenes* (Gruppe A Beta-hämolytische Streptokokken); Alpha-hämolytische Streptokokken (Viridian-Gruppe); *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*; *Streptococcus agalactiae*; *Listeria monocytogenes*.

Gram-negative Bakterien:

Haemophilus influenzae, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*; *Campylobacter jejuni*.

Mycoplasmen:

Mycoplasma pneumoniae; *Ureaplasma urealyticum*.

Andere Organismen: *Chlamydia trachomatis*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium leprae*; *Chlamydia pneumoniae*.

Anaerobier:

Makrolid-empfindliche *Bacteroides fragilis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus/Peptostreptococcus* spp.; *Propionibacterium acnes*.

Clarithromycin Ranbaxy besitzt auch bakterizide Wirkung gegen diverse Bakterienstämme, einschließlich *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori* und *Campylobacter species*.

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen, *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent),

Von Natur aus resistente Spezies:

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen: *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp. und *Pseudomonas aeruginosa*

Weitere Informationen

Die Clarithromycin-Empfindlichkeit und -Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus* spp. kann durch Erythromycin-Testung vorausgesagt werden.

Die Mechanismen einer erworbenen Resistenz bei Makrolidantibiotika sind: Efflux des Wirkstoffs durch einen aktiven Pumpenmechanismus, induzierbare oder konstitutive Produktion eines Methylase-Enzyms, welches das ribosomale Ziel modifiziert, Hydrolyse der Makrolidantibiotika durch Esterasen, chromosomale Mutationen, die ein ribosomales Protein 50s verändern. Eine Kreuzresistenz zwischen Clarithromycin und anderen Makrolidantibiotika sowie mit Lincomycin und Clindamycin kann auftreten. Methicillin- und Oxacillin-resistente Staphylokokken (MRSA) sowie Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* sind gegen alle derzeit verfügbaren Betalaktam-Antibiotika und Makrolidantibiotika, wie etwa Clarithromycin, resistent. Die meisten verfügbaren Daten aus kontrollierten randomisierten klinischen Studien weisen darauf hin, dass Clarithromycin Ranbaxy 500 mg in Kombination mit anderen Antibiotika, z.B. Amoxicillin oder Metronidazol und z.B. Omeprazol (in den zugelassenen Mengen), über 7 Tage bei Patienten mit gastroduodenaler Ulkuskrankheit für *H. pylori* eine Eradikationsrate von >80 % erreicht. Wie erwartet wurden signifikant niedrigere Eradikationsraten bei Patienten mit Metronidazol-resistenten *H. pylori*-Isolaten zur Baseline beobachtet. Daher sollten lokale Resistenzdaten sowie lokale Behandlungsrichtlinien bei der Wahl einer geeigneten Kombinationstherapie zur Eradikation von *H. pylori* berücksichtigt werden.

Darüber hinaus sollte bei Patienten mit persistierender Infektion die potentielle Entwicklung einer sekundären Resistenz (bei Patienten mit primären suszeptiblen Stämmen) gegenüber einem antimikrobiellen Mittel bei einer erneuten Behandlung berücksichtigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Clarithromycin wird nach oraler Verabreichung schnell und gut im Gastrointestinaltrakt – hauptsächlich im Jejunum – resorbiert, aber es unterliegt einem extensiven First-Pass- Metabolismus. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 250 mg Clarithromycin Tablette ist ca. 50 %. Die Bioverfügbarkeit der Suspension ist ident oder leicht erhöht gegenüber der Bioverfügbarkeit der Tabletten. Nahrung verlangsamt die Absorption leicht, hat aber keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Deshalb kann Clarithromycin unabhängig von der Nahrung eingenommen werden. Aufgrund der chemischen Struktur (6-O-Methylerythromycin) ist Clarithromycin nahezu resistent gegen die Zersetzung durch die Magensäure.

Bei Erwachsenen wurden Plasmaspitzenwerte von 1-2 µg/ml Clarithromycin nach Verabreichung von 2-mal täglich 250 mg-Tabletten beobachtet. Nach Verabreichung von 2-mal täglich 500 mg-Tabletten betrug der

Plasmaspitzenwert 2,8 µg/ml.

Nach Verabreichung von 250 mg Clarithromycin 2-mal täglich erreicht der aktive 14-OH-Metabolit Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,6 µg/ml. Der Steady State wird nach 2 Tagen Verabreichung erreicht.

Verteilung

Clarithromycin tritt gut in unterschiedliche Kompartimente über, mit einem geschätzten Verteilungsvolumen von 200-400 l. Clarithromycin erreicht Konzentrationen in einigen Geweben, die um ein Vielfaches höher sind als die Werte des zirkulierenden Wirkstoffes. Es wurden erhöhte Werte in den Tonsillen und im Lungengewebe gefunden. Clarithromycin durchdringt auch die Magenschleimhaut.

Clarithromycin ist unter therapeutischen Spiegeln etwa zu 80 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Ausscheidung

Clarithromycin wird schnell und extensiv in der Leber metabolisiert. Der Metabolismus besteht hauptsächlich aus N-Dealkylierung, Oxidation und einer stereospezifischen Hydroxylierung an Position C 14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin ist aufgrund der Sättigung des Lebermetabolismus bei hohen Dosierungen nicht linear. Die Eliminationshalbwertszeit erhöht sich von 2-4 Stunden nach einer Verabreichung von 250 mg Clarithromycin 2-mal täglich auf 5 Stunden nach Verabreichung von 500 mg Clarithromycin 2-mal täglich. Mit einer Dosierung von 250 mg alle 12 Stunden bewegt sich die Halbwertszeit des aktiven 14-OH-Hydroxymetaboliten zwischen 5 und 6 Stunden.

Nach oraler Verabreichung von radioaktivem Clarithromycin wurden 70-80 % der Radioaktivität in den Faeces gefunden. Annähernd 20-30 % werden als unveränderter Wirkstoff über den Harn ausgeschieden. Dieses Verhältnis erhöht sich mit der Dosiserhöhung. Niereninsuffizienz erhöht die Clarithromycin-Konzentration im Plasma, wenn die Dosis nicht gesenkt wird. Die totale Plasma-Clearance wird auf annähernd 700 ml/min geschätzt, mit einer renalen Clearance von ca. 170 ml/min.

Nierenschädigung: Herabgesetzte Nierenfunktion führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Clarithromycin und seinem aktiven Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akuten oralen LD₅₀-Werte für eine Clarithromycin-Suspension, die 3 Tage alten Mäusen verabreicht wurde, betragen 1290 mg/kg bei Männchen und 1230 mg/kg bei Weibchen. Die LD₅₀-Werte bei 3 Tage alten Ratten betragen 1330 mg/kg bei Männchen und 1270 mg/kg bei Weibchen. Zum Vergleich, die LD₅₀ von oral verabreichtem Clarithromycin beträgt bei ausgewachsenen Mäusen ca. 2700 mg /kg und ca. 3000 mg/kg bei ausgewachsenen Ratten. Diese Ergebnisse stimmen mit jenen von anderen Antibiotika aus der Penicillingruppe, Cephalosporingruppe und Makrolidgruppe überein, wonach der LD₅₀- Wert bei juvenilen Tieren generell niedriger ist als bei Adulten.

Sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten war das Körpergewicht entweder reduziert oder die Zunahme unterbunden und das Saugverhalten sowie Spontanbewegungen waren die ersten paar Tage nach der Verabreichung herabgesetzt. Die Autopsie der gestorbenen Tiere zeigte dunkel-rötliche Lungen bei Mäusen und zu etwa 25 % bei Ratten. Ratten, die mit 2197 mg/kg oder mehr Clarithromycin-Suspension behandelt wurden, zeigten ebenfalls eine rötlich-schwarze Substanz in den Gedärmen, vermutlich als Folge von Blutungen. Als Todesursache wurde bei diesen Tieren Entkräftung als Folge des unterdrückten Saugverhaltens oder Blutungen des Darms angenommen.

Noch nicht entwöhnten Ratten (5 Tage alt) wurde eine Clarithromycin-Suspension-Formulierung für 2 Wochen mit einer Dosierung von 0, 15, 55 und 200 mg/kg/Tag verabreicht. Die Tiere aus der 200 mg/kg/Tag-Gruppe hatten geringere Körpergewichtszuwächse, verringerte Durchschnittshämoglobin- und Hämatokritwerte sowie erhöhte, relative Durchschnittsgewichte der Nieren im Vergleich zur den Tieren aus der Kontrollgruppe. Behandlungsabhängige minimale bis mild multifokale Degeneration der Vakuolen des intrahepatischen Gallengangepithels und eine vermehrte Inzidenz von Nierenverletzungen wurden in dieser Gruppe von Tieren ebenfalls beobachtet. Die Dosierung ohne toxische Wirkung betrug für diese Studie 55 mg/kg/Tag.

Eine orale Toxizitätsstudie wurde durchgeführt, in der unreife Ratten Clarithromycin-Suspension (Granulat zur Herstellung einer Suspension) für 6 Wochen mit einer Tagesdosis von 0, 15, 50 und 150 mg Substanz/kg/Tag verabreicht bekamen. Es traten keine Todesfälle auf. Das einzige klinische Zeichen war übermäßiger Speichelfluss 1 bis 2 Stunden nach der Verabreichung bei einigen der Tiere aus der höchsten Dosisgruppe während der letzten drei Wochen der Behandlung. Ratten aus der 150 mg/kg Dosis-Gruppe hatten im Durchschnitt ein geringeres Körpergewicht während der ersten 3 Wochen, sowie geringere Serum-Albumin-Werte und im Durchschnitt erhöhte relative Durchschnittsgewichte der Leber im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurden keine behandlungsbezogenen groben oder mikroskopisch histopathologischen Veränderungen festgestellt. Die Dosierung mit 150 mg/kg/Tag erzeugte leichte Toxizität in den behandelten Ratten und die Dosierung ohne Wirkungen wurde mit 50 mg /kg/Tag angenommen.

3 Wochen alte Beaglewelpen wurden täglich 4 Wochen lang mit 0, 30, 100 oder 300 mg/kg Clarithromycin (oral),

gefolgt von einer 4-wöchigen Erholungsphase, behandelt. Es traten keine Todesfälle auf und es wurden auch keine Veränderungen im Allgemeinzustand der Tiere festgestellt. Die Autopsie ergab keine Abnormitäten. Bei der histologischen Untersuchung mittels Lichtmikroskopie wurde eine Fetteinlagerung der zentrilobulären Hepatozyten und Zellinfiltration in Pfortenbereichen festgestellt. Eine Zunahme der hepatozellulären Fetttröpfchen in der 300mg/kg-Gruppe wurde mittels Elektronenmikroskopie festgestellt. Als toxische Dosis bei juvenilen Beagles wurde ein Wert größer als 300 mg/kg und als Dosierung ohne Wirkung ein Wert von 100 mg/kg angenommen.

Fertilität, Reproduktion und Teratogenität

Fertilitäts- und Reproduktionsstudien haben bei täglichen, an männliche und weibliche Ratten verabreichten Dosen von 150-160 mg/kg/Tag keine negativen Auswirkungen auf den Eizyklus, die Fertilität, das Gebären und die Anzahl sowie Lebensfähigkeit der Nachkommen gezeigt.

Zwei Teratogenitätsstudien an sowohl Wistar (p.o.) - als auch Sprague-Dawley (p.o. und i.v.) - Ratten, eine Studie an weißen Neuseelandkaninchen und eine Studie an Cynomolgus-Affen, zeigten keine Teratogenität von Clarithromycin.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose-Natrium
Alginsäure
Methacrylsäure – Ethylacrylat Copolymer (1:1) Dispersion 30 %
Macrogol 1500
Talkum
Carbomer (Carbopol 974 P)
hochdisperses Siliciumdioxid
Sucrose
Aspartam (E951)
Xanthan-Gummi
Mononatriumcitrat
Natriumbenzoat (E211)
Titandioxid (E171)
Pfefferminzgeschmack
Tutti Frutti-Geschmack
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre (Granulat)
14 Tage (bereitete Suspension)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat: Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Rekonstituierte Suspension: Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Natürlich durchsichtige HDPE - Flasche mit weißem, lichtundurchlässigem Deckel mit Kindersicherung und Dichtungseinlage.

Oder:

Natürlich durchsichtige HDPE - Flasche mit durchgängigem Markierungsring für das Füllvolumen und weißem, lichtundurchlässigem Deckel mit Kindersicherung und Dichtungseinlage.

Natürlich durchsichtige PP/HDPE – Dosierpipette mit Füllungsmarkierungen für Gewicht und Volumen und einem LDPE - Schutzkappenadapter.

Transparenter Polystyrol - Messlöffel mit einer Markierung bei 2,5 ml und 5,0 ml.

Packungsgrößen: 50, 60, 70, 100 oder 140 ml.
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 entsorgen.

Zubereitung für den Gebrauch:

Die erforderliche Menge Wasser sollte dem Granulat zugesetzt und die Flasche dann gut geschüttelt werden. Die Konzentration an Clarithromycin in der hergestellten Suspension beträgt 250 mg pro 5 ml.

Die erforderliche Wassermenge für jede Packung wird in unten stehender Tabelle angeführt:

Packung	Hinzuzufügende Wassermenge
50 ml Flasche	28 ml
60 ml Flasche	34 ml
70 ml Flasche	40 ml
100 ml Flasche	55 ml
140 ml Flasche	80 ml

Nach der Zubereitung mit Wasser entsteht eine weiße bis cremefarbige Suspension.

7. Inhaber der Zulassung

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: +49(0)214 403 99-0
Fax: +49(0)214403 99-199
E-Mail: info@ranbaxy.de
Internet: www.basics.de

8. Zulassungsnummer(n)

1-26545

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22.09.2005

10. Stand der Information

01/2014

11. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.

verfügbare Packungsgrößen in Österreich

70 ml

V03-00