

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Ranbaxy 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clarithromycin Ranbaxy 250 mg Filmtabletten:
Eine Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „C1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clarithromycin Ranbaxy Filmtabletten sind zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren indiziert.

Clarithromycin– Filmtabletten sind indiziert zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Clarithromycin -empfindliche Erreger verursacht werden:

Infektionen des unteren Respirationstraktes: akute und chronische Bronchitis und Pneumonie.

Infektionen des oberen Respirationstraktes: Sinusitis und Pharyngitis.

Infektionen der Haut und Weichteile von leichter bis mittelschwerer Ausprägung.

Clarithromycin eignet sich zur Initialtherapie bei übertragbaren respiratorischen Infektionen und hat sich *in-vitro* als wirksam gegenüber üblichen sowie atypischen respiratorischen Pathogenen erwiesen, wie im mikrobiologischen Abschnitt aufgelistet.

Zur Eradikation des *H. pylori* bei Patienten mit Duodenalulzera bei geeigneter Kombination mit antibakteriellen Therapieschemata und bei gleichzeitiger Säuresuppression durch Omeprazol oder Lansoprazol (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung antibakterieller Substanzen sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene und Jugendliche:

Standarddosierung: Die übliche Dosierung beträgt zweimal täglich 250 mg.

Kinder älter als 12 Jahre: wie für Erwachsene.

Hochdosierte Behandlung (schwere Infektionen): Bei schweren Infektionen kann die übliche Dosis auf zweimal täglich 500 mg erhöht werden.

Pädiatrische Population

Clarithromycin Ranbaxy Filmtabletten sind nicht geeignet für Kinder bis zu 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 30 kg.

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.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein Dosierungsschema für die Anwendung der intravenösen Darreichungsform von Clarithromycin bei Patienten unter 18 Jahren zu empfehlen.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Wird innerhalb von 3-4 Wochen kein klinisches oder bakteriologisches Ansprechen beobachtet, so kann die Dosis auf zweimal täglich 1000 mg erhöht werden.

Beispiel: Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit Duodenal-ulkus (Erwachsene):

Clarithromycin wird im Rahmen der First – Line - Dreifachtherapie in einer Dosierung von zweimal täglich 500 mg gegeben.

Die allgemeinen Empfehlungen zur Eradikation von *H. pylori* sind zu beachten.

Ältere Patienten:

Wie bei Erwachsenen.

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.

Art der Anwendung:

Clarithromycin kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Behandlung:

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach den Bakterien, welche die Infektion verursachen, sowie nach dem klinischen Zustand des Patienten. Die Behandlungsdauer ist in jedem Einzelfall vom Arzt festzulegen.

- Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6-14 Tage. Nach Rückbildung der Symptome sollte die Behandlung noch mindestens 2 Tage lang fortgeführt werden.
- Bei Infektionen mit *Streptococcus pyogenes* sollte die Behandlungsdauer mindestens 10 Tage betragen, um Komplikationen, wie z.B. rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis, zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Clarithromycin Ranbaxy ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Clarithromycin Ranbaxy darf nicht gleichzeitig mit Astemizol, Cisaprid, Pimozid oder Terfenadin eingenommen werden, da eine QT-Intervallverlängerung und kardiale Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und „Torsades de pointes“ (siehe Abschnitt 4.5) ausgelöst werden können.

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

Clarithromycin darf nicht gleichzeitig mit Ergotamin oder Dihydroergotamin eingenommen werden, da eine Ergotoxizität ausgelöst werden kann.

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 darf nicht gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) eingenommen werden, die durch CYP3A4 weitgehend metabolisiert werden (Lovastatin oder Simvastatin), weil dadurch ein zunehmendes Risiko einer Myopathie besteht, einschließlich Rhabdomyolyse.

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

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).

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

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.

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

Die Langzeitanwendung kann, wie bei anderen Antibiotika, zur Kolonisation mit einer erhöhten Anzahl von nicht empfindlichen Bakterien und Pilzen führen. Wenn Superinfektionen auftreten, muss eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei fast allen Antibiotika, einschließlich Makrolidantibiotika, wurden Fälle von leichter bis lebensbedrohlicher pseudomembranöser Kolitis berichtet. Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe (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.

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 Anwendung von Clarithromycin Ranbaxy und Colchicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und Triazolonbenzodiazepinen wie Triazolam und Midazolam (siehe Abschnitt 4.5).

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, nicht kompensierter Hypokaliämie und/ oder Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge pro Minute) sowie bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel mit QT-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). Clarithromycin darf nicht bei Patienten mit angeborener oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung oder ventrikulärer Arrhythmie in der Anamnese angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3).

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

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

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 Antidiabetika/Insulin

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

Orale Antikoagulanzen

Es besteht das Risiko schwerer Hämorrhagie und signifikanter Erhöhungen des International Normalized Ratio (INR) und der Prothrombinzeit, 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.

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

In Gegenden mit hoher Erythromycin A-Resistenz ist es besonders wichtig, die Entwicklung eines Empfindlichkeitsmusters gegenüber Clarithromycin in Betracht zu ziehen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel ist aufgrund möglicher schwerwiegender Arzneimittelwechselwirkungen 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 wurde 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 dreifachen 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.

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 zweimal 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 acht 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 Dosisverringering 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 bis 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, bi-direktionale 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 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 eine enge therapeutische Breite (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 ($p < 0,05$) 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 zweimal 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 Wirkungen auf das 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 Digoxin gleichzeitig gegeben, führt die Hemmung von PGP durch Clarithromycin zu einer erhöhten Digoxin-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 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 wahrscheinlich 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 zweimal täglich) mit Atazanavir (400 mg einmal 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 Dosisverringerung 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 Verwendung einer geeigneten Clarithromycin Formulierung. 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 zweimal täglich) und Saquinavir (Weichgelatine kapseln, 1200 mg dreimal 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 tritt in die Muttermilch über.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Clarithromycin 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, Diarrhoe, 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 Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis ¹ , Candidiasis, Gastroenteritis ² , Infektion ³ , Vaginalinfektion	Pseudomembranöse Kolitis, Erysipel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Neutropenie ⁴ , Thrombozythämie ³ , Eosinophilie ⁴	Agranulozytose, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems ⁵			Anaphylaktische Reaktion ¹ , Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, verringerter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angstzustände, Nervosität ³ , Schreien ³	Psychose, Verwirrtheit, Depersonalisation, Depression, Orientierungslosigkeit, Halluzinationen, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems		Dysgeusie, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung	Bewusstseinsverlust ¹ , Dyskinesie ¹ , Benommenheit, Schläfrigkeit ⁶ , Tremor	Krämpfe, Ageusie, Parosmie, Anosmie, Parästhesie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Hörbeeinträchtigung, Tinnitus	Taubheit
Herzkrankungen			Herzstillstand ¹ , Kammerflimmern ¹ , Verlängerung des QT-	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 Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
			Intervalls im EKG ⁸ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	
Gefäßerkrankungen		Vasodilation ¹		Hämorrhagie ⁸
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Asthma ¹ , Epistaxie ² , Lungenembolie ¹	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe ⁹ , Erbrechen, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ösophagitis ¹ , gastroösophageale Refluxkrankheit ² , Gastritis, Proktalgie ² , Stomatitis, Glossitis, Bauchauftreibung ⁴ , Konstipation, Mundtrockenheit, Eruktion, Flatulenz	Akute Pankreatitis, Zungen- und Zahnverfärbungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnormaler Leberfunktionstest	Cholestase ⁴ , Hepatitis ⁴ , erhöhte Alanin- Aminotransferasewerte, erhöhte Aspartat- Aminotransferasewerte, erhöhte Gamma- Glutamyltransferase- werte ⁴	Leberversagen ¹⁰ , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Dermatitis bullosa ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulo- papulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson- Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , DRESS-Syndrom, Akne
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen			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 Beschwerden am Verabreichungs-ort	Phlebitis an der Injektions- stelle ¹	Schmerzen an der Injektionsstelle 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 ⁸ , Verlängerung der Prothrombinzeit ⁸ , 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

^{5,7,10} 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).

Es liegen seltene Berichte über Clarithromycin Retardkapseln im Stuhl vor, viele dieser Fälle traten bei Patienten mit anatomischen (einschließlich Ileostomie oder Kolostomie) oder gastrointestinalen Funktionsstörungen mit einer Verkürzung der gastrointestinalen Transitzeit auf. In einigen dieser Berichte wurden Tablettenreste im Zusammenhang mit Diarrhoe vorgefunden. Es wird empfohlen bei Patienten, die Tablettenreste in ihrem Stuhl bemerken und keine Verbesserung ihres Zustands feststellen, zu einer anderen Darreichungsform von Clarithromycin (z. B. Suspension) oder einem anderen Antibiotikum zu wechseln.

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 i.v.-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 immunsupprimierten 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 immunsupprimierten 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 % bis 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
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Berichte weisen darauf hin, dass bei Aufnahme größerer Mengen Clarithromycin gastrointestinale Symptome zu erwarten sind. Die Symptome einer Überdosierung können weitgehend dem Profil der Nebenwirkungen entsprechen. Ein Patient mit anamnestisch bekannter bipolarer Störung zeigte nach Einnahme von 8 g Clarithromycin Veränderungen des Geisteszustands, paranoide Verhaltensmuster, Hypokaliämie sowie Hypoxämie.

Therapie von Intoxikationen:

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. In sehr seltenen Fällen können schwere akute allergische Reaktionen auftreten, z.B. ein anaphylaktischer Schock. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Therapie mit Clarithromycin abgesetzt werden und entsprechende Maßnahmen sollen umgehend eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Makrolide

ATC-Code

J01FA09

Wirkungsweise

Clarithromycin entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen empfindlicher Bakterien und unterdrückt die Proteinsynthese.

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 2fach 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 2fach 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.

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 Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich.

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁵
<i>Helicobacter pylori</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Mycobacterium chelonae</i> ^o
<i>Mycobacterium intrazellulare</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Mycobacterium kansasii</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- ¹ Resistenzrate in einigen Studien ≥ 10 %.
- ² Resistenzrate ≥ 10 % bei vorbehandelten Patienten

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 2x tgl 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 Informationen über die Prävalenz der Resistenz 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 empfindlichen Stämmen) gegenüber einem antimikrobiellen Mittel bei einer erneuten Behandlung berücksichtigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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%. 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 $\mu\text{g/ml}$ Clarithromycin nach Verabreichung von zweimal täglich 250 mg-Tabletten beobachtet. Nach Verabreichung von zweimal täglich 500 mg-Tabletten betrug der Plasmaspitzenwert 2,8 $\mu\text{g/ml}$.

Nach Verabreichung von 250 mg Clarithromycin zweimal täglich erreicht der aktive 14-OH-Metabolit Plasmaspitzenkonzentrationen von 0,6 $\mu\text{g/ml}$. 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 Elimination

Clarithromycin wird rasch und in großem Umfang in der Leber metabolisiert. Die Verstoffwechslung beruht hauptsächlich auf N-Dealkylierung, Oxidation und stereospezifischer Hydroxylierung an der Position C14.

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin verläuft auf Grund der Sättigung des Leberstoffwechsels bei hoher Dosierung nicht-linear. Die Eliminationshalbwertszeit verlängerte sich von 2-4 Stunden nach Anwendung von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin auf 5 Stunden nach Anwendung von zweimal täglich 500 mg Clarithromycin. Die Halbwertszeit des aktiven 14-Hydroxy-Metaboliten beträgt 5-6 Stunden nach Gabe von 250 mg Clarithromycin 2 x tgl.

Nach oraler Einnahme von radioaktivem Clarithromycin war die Radioaktivität zu 70-80 % im Stuhl nachweisbar. Clarithromycin wird zu ca. 20- 30 % als unveränderte aktive Substanz im Urin ausgeschieden. Dieser Anteil nimmt bei einer Erhöhung der Dosis zu. Bei bestehender Niereninsuffizienz erhöhen sich die Plasmaspiegel von Clarithromycin, sofern die Dosis nicht verringert wird. Die Gesamt-Plasmaclearance wird auf ca. 700 ml/min geschätzt; die renale Clearance beträgt ca. 170 ml/min.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörungen: Eine Niereninsuffizienz führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Clarithromycin sowie der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten Toxizität bei Mäusen und Ratten war die mittlere letale Dosis größer als die höchste angewendete Verabreichungsdosis (5 g/kg).

In Studien mit wiederholten Dosierungen war die Toxizität abhängig von der Dosis, Dauer der Behandlung und der Spezies. Hunde waren empfindlicher als Primaten und Ratten. Die hauptsächlichsten klinischen Anzeichen bei toxischen Dosen inkludierten Erbrechen, Schwäche, reduzierte Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme, Speichelfluss, Dehydrierung und Hyperaktivität. Bei allen Spezies war die Leber das primäre Zielorgan bei toxischen Dosen. Hepatotoxizität wurde durch frühes Ansteigen der Leberwerte nachgewiesen. Das Abbrechen der Arzneimittelgabe resultierte im Allgemeinen in einer Rückkehr zu den normalen Werte oder einer Annäherung dieser. Andere Gewebe, die weniger stark angegriffen wurden, waren Magen, Thymus und andere lymphoide Gewebe und die Niere. Bei annähernd therapeutischen Dosen kann es nur bei Hunden zu einer Injektion der Conjunctiva und zu Tränenbildung. Bei hohen Dosen von 400 mg/kg/Tag entwickelten einige Hunde und Affen eine undurchsichtige Cornea und/oder Ödeme.

Studien zur Fertilität und Reproduktion bei Ratten zeigten keine Nebenwirkungen. Teratogenitätsstudien bei Ratten (Wistar, p.o., und Sprague-Dawley, p.o. und i.v.), weißen Neuseeland-Kaninchen und Cynomolgus-Affen ergaben keine Teratogenität von Clarithromycin. Eine ähnliche Studie an Sprague-Dawley-Ratten jedoch zeigte eine geringe Inzidenz (6 %) von kardiovaskulären Anomalien, die die Folge von spontanen genetischen Veränderungen gewesen sein dürften. Zwei Studien an Mäusen ergaben eine variable Inzidenz (3-30 %) von Gaumenspalten, und ein Verlust von Embryonen wurde bei Affen gesehen, jedoch nur bei Dosen, die deutlich für die Mutter toxisch waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon
Stearinsäure

Magnesiumstearat
Talkum

Filmüberzug (Opadry 20 H 52875):

Hypromellose
Propylenglykol
Hydroxypropylcellulose
Talkum
Titandioxid
Chinolin gelb (E104)
Vanillin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind verpackt in PVC/PVDC/Aluminium-Folienblister.
Die Blister sind in einer Kartonbox verpackt.

Verpackungsgrößen: 1, 2, 10, 12, 14, 15, 20, 42, 50, 56 oder 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel: (0214) 403 99-0
Fax: (0214) 403 99-199
E-Mail: info@ranbaxy.de
Internet: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Clarithromycin Ranbaxy 250 mg Filmtabletten: 1-26718

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.10.2006/ 23.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

06/2014

11. Verkaufsabgrenzung

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Packungen zu 14 Tabletten.

V02-00