

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clarithromycin Ranbaxy 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 500 mg Clarithromycin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe mit seitlichen Kerben und den Prägungen „C“ und „2“ auf jeweils einer Seite der Bruchkerbe.

Die Filmtabletten können in 2 gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Clarithromycin- Filmtabletten sind indiziert zur Behandlung folgender Infektionen, die durch empfindliche Erreger verursacht werden. Diese Indikationen umfassen:

Infektionen des unteren Respirationstraktes, wie z.B. akute und chronische Bronchitis und Pneumonie.

Infektionen des oberen Respirationstraktes, wie z.B. Sinusitis und Pharyngitis.

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

Clarithromycin ist auch indiziert bei leichten und mittelschweren Infektionen der Haut und Weichteile.

Bei gleichzeitiger Säuresuppression durch Omeprazol oder Lansoprazol ist Clarithromycin auch zur Eradikation des *H. pylori* bei Patienten mit Duodenalulzera indiziert (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

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*;

Anaerobier:

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patienten mit Infektionen der Atemwege/ mit Haut und Weichteilinfektionen:

Erwachsene

Die übliche Dosierung beträgt 2-mal täglich 250 mg, obwohl dies bei schweren Infektionen auf 2-mal täglich 500 mg erhöht werden kann. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage.

Kinder älter als 12 Jahre: wie für Erwachsene.

Kinder unter 12 Jahre

Die Anwendung von Clarithromycin Ranbaxy Filmtabletten wird für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Klinische Studien wurden mit Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren mit pädiatrischer Suspension von Clarithromycin durchgeführt. Kinder unter 12 Jahren sollten daher Clarithromycin Ranbaxy Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhalten.

Eradikation von *H. pylori* bei Patienten mit Duodenalulzera (Erwachsene):

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 6 bis 14 Tage.

Tripeltherapie

Clarithromycin (500 mg) 2-mal täglich und 30 mg Lansoprazol 2-mal täglich zusammen mit 1000 mg Amoxicillin 2-mal täglich oder 400 mg Metronidazol 2-mal täglich.

Tripeltherapie

Clarithromycin (500 mg) 2-mal täglich und 40 mg Omeprazol täglich zusammen mit 1000 mg Amoxicillin 2-mal täglich oder 400 mg Metronidazol 2-mal täglich.

Tripeltherapie

Clarithromycin (500 mg) 2-mal täglich zusammen mit 1000 mg Amoxicillin 2-mal täglich und 20 mg Omeprazol 1-mal täglich.

Duale Therapie

Die übliche Dosierung von Clarithromycin beträgt 500 mg 3-mal täglich. Clarithromycin sollte 1-mal täglich mit 40 mg Omeprazol eingenommen werden. Die Pivotalstudie wurde mit 40 mg Omeprazol 1-mal täglich über 28 Tage durchgeführt. Unterstützende Studien wurden mit 40 mg Omeprazol 1-täglich über 14 Tage durchgeführt.

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 den Mahlzeiten eingenommen werden, da eine Nahrungsaufnahme keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit hat. (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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

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 (siehe Abschnitt 4.5).

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

Clarithromycin Ranbaxy darf nicht bei hypokaliämischen Patienten eingenommen werden (Risiko QT-Intervallverlängerung).

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

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 Triazolobenzodiazepinen 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.

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.

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

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 dreifachem Anstieg des Säuremetaboliten von Terfenadin im Serum und zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, die zu keinen klinisch nachweisbaren Auswirkungen

fürten. 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 z.B. Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin können die Metabolisierung von Clarithromycin beschleunigen und damit die Plasmaspiegel senken, während das ebenfalls mikrobiologisch aktive Stoffwechselprodukt 14(R)-Hydroxy-Clarithromycin (14-OH-Clarithromycin) erhöhen werden kann. Da die mikrobiologische Aktivität von Clarithromycin und 14-OH-Clarithromycin bei unterschiedlichen Bakterien unterschiedlich ist, ist bei einer gleichzeitigen Gabe von Enzyminduktoren und Clarithromycin im Einzelfall zu prüfen, ob der beabsichtigte Therapieerfolg durch diese Tatsache beeinträchtigt werden könnte.

Etravirin

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

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 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 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 wird, 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 Kreatinin-clearance 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 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 (siehe Abschnitt 4.5 unter Ritonavir)

Clarithromycin zeigte keine Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva.

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.

Systemorganklasse	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

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Herzerkrankungen			Herzstillstand ¹ , Kammerflimmern ¹ , Verlängerung des QT-Intervalls im EKG ⁷ , Extrasystolen ¹ , Palpitationen	Torsade de pointes ⁷ , ventrikuläre Tachykardie ⁷
Gefäßerkrankungen		Vasodilation ¹		Hämorrhagie
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, Bauchaufreibung 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-Glutamyltransferasewerte ⁴	Leberversagen ¹⁰ , hepatozellulärer Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Hyperhidrose	Dermatitis bullosa ¹ , Pruritus, Urtikaria, makulopapulöser Ausschlag ³	Stevens-Johnson-Syndrom ⁵ , toxische epidermale Nekrolyse ⁵ , DRESS-Syndrom, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			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 Verabreichungsort	Phlebitis an der Injektionsstelle 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	Erhöhter INR-Wert ⁸ , Verlängerung der Prothrombinzeit ⁸ , abnormale Urinfärbung

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Nicht bekannt* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
			Serum ⁴ , erhöhte Laktat-Dehydrogenasewerte im Serum ⁴	

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)

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

**Bei einigen Berichten von Rhabdomyolyse wurde Clarithromycin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln eingenommen, die bekanntermaßen mit einer Rhabdomyolyse in Zusammenhang stehen (z.B. Statine, Fibrate, Colchicin oder Allopurinol).

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 immungesupprimierten 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

Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Makrolide

ATC-Code

J01FA09

Wirkungsweise

Clarithromycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide. Es entfaltet seine antibakterielle Wirkung durch selektive Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen empfindlicher Bakterien und verhindert die Translokation der aktivierten Aminosäuren. Es hemmt die intrazelluläre Proteinsynthese empfindlicher Bakterien.

Der 14-Hydroxy-Metabolit von Clarithromycin, ein Produkt der Metabolisierung der Muttersubstanz besitzt ebenfalls antimikrobielle Aktivität. Bei den meisten Organismen, einschließlich *Mycobakterien spp.*, ist der Metabolit weniger aktiv als die Muttersubstanz. Eine Ausnahme ist gegen *H. influenzae*, wo der 14-Hydroxy-Metabolit eine 2-fach höhere Aktivität besitzt als die Muttersubstanz.

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*;

Anaerobier:

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

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

Grenzwerte

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

Grenzwerte (MHK, mg/l)		
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>Streptokokken</i> (Viridian-Gruppe)	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 mg/l	32 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25 mg/l	0,5 mg/l

¹ Die Grenzwerte basieren auf epidemiologischen „Cut-Off-Values“ (ECOFFs), welche zwischen Wild-Typ-Isolaten und Isolaten mit verminderter Empfindlichkeit unterscheiden.

„IE“ bedeutet, dass keine ausreichenden Beweise vorliegen, die zeigen dass die betreffende Art ein gutes Ziel für die Therapie mit Clarithromycin darstellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

H. pylori wird mit Magensäure-Erkrankungen, einschließlich Ulkus duodeni und peptischen Ulkus, in Verbindung gebracht. Etwa 80-95 % der Patienten sind entsprechend mit dem Erreger infiziert. *H. pylori* wird auch als Hauptfaktor für die Magen-und Ulkusrezidive bei diesen Patienten verantwortlich gemacht.

Clarithromycin wurde auch bei einer geringen Anzahl von Patienten mit anderen Therapie-Regimen angewendet. Mögliche pharmakokinetische Interaktionen wurden nicht vollständig untersucht. Diese Regimen umfassen: Clarithromycin+ Tinidazol+ Omeprazol; Clarithromycin+Tetrazyklin, Bismuth-Subsalicylat und Ranitidin; Clarithromycin+ Ranitidin allein.

Klinische Studien, in denen verschiedene *H.pylori*-Eradikationen verwendet wurden, zeigten, dass eine Eradikation von *H.pylori* das Wiederauftreten von Geschwüren verhindert.

Resorption

Clarithromycin wird nach oraler Verabreichung schnell und gut im Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Der aktive 14-Hydroxy-Metabolit wird bei der First-Pass-Metabolisierung gebildet. Clarithromycin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da eine Nahrungsaufnahme keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit der Clarithromycin Filmtabletten hat. Nahrung verzögert nur leicht die Resorption von Clarithromycin und die Bildung des 14-Hydroxy-Metaboliten.

Verteilung

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

durchdringt auch die Magenschleimhaut. In der Magenschleimhaut und im Magengewebe sind die Clarithromycin-Spiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Omeprazol höher, als wenn Clarithromycin alleine verabreicht wird.

Biotransformation und Elimination

Die Pharmakokinetik von Clarithromycin verläuft nicht-linear. Jedoch wird der Steady-State innerhalb von 2 Tagen erreicht. Bei 2-mal täglicher Einnahme von 250 mg werden 15-20 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei der Einnahme von 500 mg 2-mal täglich ist die Ausscheidung über den Urin höher (etwa 36 %). Das 14-Hydroxy-Clarithromycin ist das Hauptabbauprodukt im Urin und macht 10-15 % der Dosis aus. Das meiste der verbleibenden Dosis wird über die Faeces ausgeschieden, primär über die Galle. 5-10 % der Muttersubstanz werden in den Faeces wiedergefunden.

Wird Clarithromycin 500 mg 3-mal täglich verabreicht, ist der Clarithromycin-Plasmaspiegel gegenüber einer 2-mal täglichen Dosierung von 500 mg erhöht.

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 500 mg Filmtabletten: 1-26719

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.10.2006/ 23.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

01/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Packungen zu 10 und 14 Tabletten.

V03-00