

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Claversal® 500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistente Tablette enthält 500 mg Mesalazin.

Wirkstoff: Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumcarbonat, Croscarmellose-Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Aussehen: Gelblich bis rot-braune, ovale magensaftresistente Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Akutbehandlung der Colitis ulcerosa und Rezidivprophylaxe.
- Akutbehandlung des Morbus Crohn.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet, werden für Claversal Tabletten die folgenden Dosierungen empfohlen.

Die nachstehenden Empfehlungen gelten für Erwachsene und Kinder über 6 Jahren.

Erwachsene und ältere Patienten

Die Behandlung mit Claversal sollte sowohl während des akut entzündlichen Stadiums als auch in der Langzeittherapie zuverlässig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintreten kann. Zur Behandlung akuter Entzündungserscheinungen bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sowie zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa wird folgende Dosierung empfohlen.

Colitis ulcerosa:

Akutbehandlung: Je nach den klinischen Erfordernissen des Einzelfalls 3–6 Tabletten Claversal 500 mg (entspr. 1,5–3,0 g Mesalazin pro Tag) verteilt auf 2–3 Einzeldosen.

Rezidivprophylaxe: 3 × täglich 1 Tablette Claversal 500 mg (entspr. 1,5 g Mesalazin pro Tag).

Morbus Crohn:

Akutbehandlung: Je nach den klinischen Erfordernissen des Einzelfalls 3–9 Tabletten Claversal 500 mg täglich (entspr. 1,5–4,5 g Mesalazin pro Tag) verteilt auf 2–3 Einzeldosen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen und Daten über die Wirkung bei Kindern (6–18 Jahre) vor.

Der Wirkstoff Mesalazin soll nicht bei Kindern unter 6 Jahren und Säuglingen angewendet werden.

Akuttherapie: Die Dosierung muss individuell festgelegt werden, beginnend mit 30–50 mg/kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt in Einzeldosen. Höchstdosis: 75 mg/kg Körpergewicht/Tag in Einzeldosen. Die Gesamt-

dosis sollte 4 g/Tag (höchste Erwachsenenendosis) nicht überschreiten.

Erhaltungstherapie: Die Dosierung muss individuell festgelegt werden, beginnend mit 15–30 mg/kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt in Einzeldosen. Die Gesamtdosis sollte 2 g/Tag nicht überschreiten (empfohlene Erwachsenenendosis). Grundsätzlich wird empfohlen, Kindern bis 40 kg Körpergewicht die Hälfte der Erwachsenenendosis und Kindern über 40 kg die normale Erwachsenenendosis zu geben.

Art der Anwendung

Die magensaftresistenten Tabletten sollen ungefähr 1 Stunde vor dem Essen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Salicylsäure und deren Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Claversal Tabletten sollen unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden. Ein Blut- und Urinstatus sollte vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden. Als Richtlinie werden Kontrollen 14 Tage nach Beginn der Behandlung, danach 2–3-mal nach jeweils weiteren 4 Wochen empfohlen. Bei normalem Befund sind vierteljährliche, beim Auftreten zusätzlicher Krankheitszeichen sofortige Kontrolluntersuchungen erforderlich.

Im Rahmen der Bestimmung des Blut- und Urinstatus wird zur Nierenfunktionsüberprüfung die Harnstoff (BUN)- und Kreatininbestimmung im Serum und eine Untersuchung des Urinsediments empfohlen.

Nach der Behandlung mit Mesalazin wurde sehr selten von Blutdyskrasien berichtet. Beim Auftreten von unerklärlichen Blutungen, Hämatomen, Purpura, Anämie, Fieber oder Halsschmerzen sollten hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden. Falls der Verdacht einer Blutdyskrasie besteht, ist die Therapie sofort abzubrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Vorsicht ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen geboten. Bei Patienten, die Präparate mit Mesalazin erhalten, wurde von erhöhten Leberenzymkonzentrationen berichtet.

Claversal Tabletten sollten nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte an eine Mesalazin-bedingte Nephrotoxizität gedacht werden.

Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei Anwendung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 % Mesalazin. Es wird empfohlen, während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.

Bei Vorliegen einer Lungenfunktionsstörung, insbesondere Asthma, ist während der Therapie mit Claversal Tabletten eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt.

Selten wurde unter Mesalazin-haltigen Präparaten über Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myo- und Perikarditis) berichtet. Bei Patienten, die aufgrund ihres Krankheitszustandes zur Entwicklung einer Myo- oder Perikarditis neigen, ist bei der Verschreibung dieses Medikaments Vorsicht geboten. Falls der Verdacht auf eine derartige Überempfindlichkeitsreaktion besteht, dürfen Mesalazin-haltige Produkte nicht wieder angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfasalazin-haltige Präparate sollte die Behandlung mit Mesalazin-haltigen Arzneimitteln wie Claversal Tabletten nur unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollten akute Unverträglichkeitserscheinungen, wie z. B. abdominale Krämpfe, akute Abdominalschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auftreten, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Schwere arzneimittelinduzierte unerwünschte Hautreaktionen

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlung berichtet.

Beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen, wie z. B. Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit sollte Mesalazin sofort abgesetzt werden.

Mesalazin kann nach Kontakt mit Natriumhypochlorit-Bleichmitteln zu einer rotbraunen Verfärbung des Urins führen (z. B. in Toiletten, die mit dem in bestimmten Bleichmitteln enthaltenen Natriumhypochlorit gereinigt wurden).

Claversal 500 mg Tabletten enthält 47,7 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 2,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Akutbehandlung des Morbus Crohn Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 22 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Claversal 500 mg Tabletten ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin be-

Claversal® 500 mg Tabletten



handelt werden, sollte mit einem Anstieg des myelosuppressiven Effektes von Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Thioguanin gerechnet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Es gibt einen schwachen Hinweis darauf, dass Mesalazin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verringern kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Claversal Tabletten bei schwangeren Frauen vor. Informationen zu einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften lassen aber keine negativen Auswirkungen von Mesalazin auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen erkennen. Derzeit sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Informationen verfügbar. In einem Einzelfall wurde unter der Langzeitanwendung einer hohen Mesalazin-Dosis (2–4 g/Tag, oral) während der Schwangerschaft von Nierenversagen bei einem Neugeborenen berichtet. Tierexperimentelle Studien mit oral verabreichtem Mesalazin lassen keine direkten oder indirekten negativen Effekte hinsichtlich Trächtigkeit, embryonaler/fötaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung erkennen.

Claversal Tabletten sollten während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt.

Stillzeit

N-Acetyl-5-Mesalazin und in geringerem Umfang Mesalazin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Mesalazin während der Stillzeit bei Frauen vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall beim Säugling können nicht ausgeschlossen werden.

Daher sollten Claversal Tabletten während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, sollte das Stillen beendet werden.

Fertilität

Über den Einfluss von Claversal Tabletten auf die Humanfertilität liegen keine Daten vor.

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

Claversal Tabletten haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/100
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle

Bei Patienten mit bereits bestehenden Hauterkrankungen, wie beispielsweise atopischer Dermatitis und atopischem Ekzem, wurden schwerwiegendere Reaktionen berichtet.

Es wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention		
	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Medikamentenfieber		Fatigue, Asthenie
Augenerkrankungen	Konjunktivitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Blutbildveränderungen (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie)	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	
Herzkrankungen	Myokarditis, Perikarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Allergische und fibrotische Lungenreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltrat, Pneumonitis)	Bronchiolitis, Bronchiolitis obliterans, Pneumonie, eosinophile Pneumonie, interstitielle Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen	Akute Pankreatitis, Pankolitis	
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz	Nephrolithiasis ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Allergische Hautreaktionen (einschließlich Pruritus, Exantheme und Urtikaria), Lichtempfindlichkeit ²	Alopezie	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie, Lupus erythematodes-Syndrom	
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Anstieg der Transaminasen und Cholestaseparameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane		Oligospermie (reversibel)	

¹ Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

² Lichtempfindlichkeit

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung liegen wenige Informationen vor (z. B. Anwendung hoher oraler Dosen von Mesalazin in suizidaler Absicht), die jedoch nicht auf Nieren- oder Lebertoxizität hinweisen.

Symptome der Überdosierung
Bedingt durch die galenischen Eigenschaften von Claversal Tabletten und die substanzspezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Mesalazin ist auch bei Anwendung hoher Dosen nicht mit Intoxikationserscheinungen zu rechnen. Mögliche Symptome einer Überdosierung umfassen Nausea, Erbrechen und Diarrhoe und Verstärkung der genannten Nebenwirkungen. Prinzipiell müssten ähnliche Symptome auftreten, wie sie bei Salicylatvergiftungen bekannt sind. Bei akuten Vergiftungen mit Salicylsäurederivaten beobachtet man anfängliche Hyperventilation, starkes Schwitzen und Reizbarkeit, später zunehmende Atemlähmung, Bewusstlosigkeit, Hyperthermie und Exsikkose. Durch die Hyperventilation kommt es zu einer respiratorischen Alkalose. Mit fortschreitender Vergiftung tritt eine metabolische Azidose auf.

Therapie der Überdosierung
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und supportiv. Therapiert werden diese Vergiftungserscheinungen nach Kontrolle von Blutbild, Elektrolyten, Säure-Basen-Haushalt, Leber- und Nierenfunktionsparametern durch Infusion von Natriumhydrogencarbonat- oder Natriumlactatlösung, wodurch die Alkalireserve erhöht und gleichzeitig die renale Ausscheidung dieses Salicylsäurederivats gesteigert wird.
Günstig ist auch eine forcierte Diurese. Bei lebensbedrohlichen Vergiftungen wird eine Hämodialyse durchgeführt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Intestinale Antiphlogistika, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel
ATC-Code: A07EC02

Der Wirkungsmechanismus des Mesalazins ist noch nicht vollständig geklärt. Als wesentlicher Faktor der Wirkung wird eine Beeinflussung des Arachidonsäurestoffwechsels diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass

Mesalazin die bei Patienten mit Colitis ulcerosa erhöhte intraluminale Freisetzung von L (Leukotrien) B₄ senken kann. Ferner wird die Möglichkeit der Inhibierung von Chemotaxis von Macrophagen und Neutrophilen diskutiert. Weiterhin fungiert es als Radikalfänger reaktiver Sauerstoffverbindungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mesalazin allgemein

Mesalazin wird hauptsächlich in den proximalen Darmabschnitten resorbiert. In den distalen Darmabschnitten findet nur eine geringe Aufnahme von Mesalazin statt.

Die Proteinbindung des Mesalazins beträgt etwa 43 %, die seines Hauptmetaboliten N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure ca. 80 %. Die Acetylierung findet in der Leber und in der Darmschleimhaut unabhängig vom Acetylatorstatus statt, ohne dass eine metabolische Sättigung im therapeutischen Bereich auftritt.

Die Ausscheidung systemisch aufgenommenen Mesalazins erfolgt vorwiegend renal in Form des Hauptmetaboliten.

Claversal Tabletten

Durch die besondere galenische Zubereitung der magensaftresistent ummantelten Tabletten wird Mesalazin erst in der Ileozökalgion freigesetzt. Die mittlere Steady-state-Konzentration liegt bei 0,7 µg/ml. Die Bioverfügbarkeit, gemessen anhand der Urinausscheidung über 24 Stunden, liegt im Mittel in der Größenordnung von 35 % bei Einmalgabe von 2 × 250 mg Mesalazin in Form von magensaftresistenten Tabletten. Die Zeit bis zum Auftreten maximaler Blutspiegel beträgt nach Nüchtern-Einnahme im Mittel ca. 6 Stunden. Die fäkale Exkretion beträgt im Mittel ca. 35 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀-Werte bei oraler und intravenöser Applikation lagen je nach Tierspezies zwischen 1000 und 5000 mg/ kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

Pathologische Veränderungen im Tierversuch stellten sich bei Verabreichung von erheblich überhöhten Dosen ein, wobei die in der Tiertoxikologie mit Salicylaten (Acetylsalicylsäure) bekannten renalen Papillen Nekrosen und Epithelschäden am proximalen Convolut oder am gesamten Nephron auftraten. Im Rahmen der weiteren Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf lokale Reizwirkungen, sensibilisierende Eigenschaften oder Beeinträchtigungen der vitalen Funktionen bei Verabreichung von therapeutischen Dosen. Störungen der Nierenfunktion traten bei hohen Dosierungen auf (s. o.).

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Ausführliche In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität von Mesalazin verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential.

Reproduktionstoxizität

Mesalazin zeigte im Tierversuch weder embryo- oder fetotoxische noch teratogene

Wirkungen und übte keinen negativen Einfluss auf die Fertilität, die Reproduktion, die Gestationsperiode, Geburt, Wurfgröße, Lebensfähigkeit, die Größe und das Verhalten der Jungtiere aus.

Lokale Verträglichkeit

Untersuchungen an Kaninchen nach 12 tägiger rektaler Applikation zeigten keine Unverträglichkeiten. Von Patienten wurden nach Anwendung von rektal zu verabreichenden Mesalazin-haltigen Darreichungsformen sehr selten lokale Irritationen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcarbonat; mikrokristalline Cellulose; hochdisperses Siliciumdioxid; Glycerin; Povidon; Croscarmellose-Natrium; Calciumstearat; Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1); Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2); Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 %; Talkum; Triethylcitrat; Titandioxid (E 171); Eisen(III)-oxid (E 172) ; Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172); Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.
Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis: PVC/PVDC-Aluminium Blister

Packungsgrößen:

OP 50 magensaftresistente Tabletten N 1
OP 100 magensaftresistente Tabletten N 2
OP 300 magensaftresistente Tabletten N 3
AP 40 magensaftresistente 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.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0

Fax: (0731) 7047-297

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 440 11

Claversal® 500 mg Tabletten



8. ZULASSUNGSNUMMER

5697.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. Dezember 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

07. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt