

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Claversal 1000 mg Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Zäpfchen enthält 1000 mg Mesalazin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

Gräulich-weiß bis leicht rötlich-violette torpedoförmige Zäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Claversal wird angewendet bei distaler Colitis ulcerosa (Proktitis und Proktosigmoiditis) zur:

- Behandlung von leichten oder mittelschweren akuten Exazerbationen
- Aufrechterhaltung der Remission.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Individuelle Dosisanpassungen sollten nach Ermessen des Arztes in Abhängigkeit von den Merkmalen und der Erkrankung des Patienten vorgenommen werden.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt:

- Behandlung von leichten oder mittelschweren akuten Exazerbationen: einmal täglich ein Zäpfchen (1000 mg);
- Aufrechterhaltung der Remission: einmal täglich ein Zäpfchen (1000 mg). Eine niedrigere wirksame Dosis kann in Betracht gezogen werden (in diesem Fall sollten 500 mg Zäpfchen verwendet werden).

Kinder und Jugendliche

Claversal wird aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren empfohlen. Über die Anwendung von Claversal bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung:

Rektale Anwendung

Claversal sollte regelmäßig und konsequent angewendet werden, entweder während der akuten Phase oder während der Langzeittherapie der Erhaltungsphase, um die beabsichtigte Wirkung zu erzielen.

Es wird empfohlen vor Verabreichung des Zäpfchens den Darm zu entleeren.

Zäpfchen sollten mit dem Patienten auf der linken Seite liegend eingeführt werden, und es ist ratsam, etwa 1 Stunde in dieser Position zu bleiben.

Zäpfchen sollten tief in den After eingeführt werden und 1–3 Stunden im Rektum verbleiben, um die Wirksamkeit zu erhöhen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Mesalazin), Salicylate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- hämorrhagische Diathese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Claversal sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Blutuntersuchungen (großes Blutbild, Leberfunktionsparameter wie Transaminasen, Kreatinin) und Urinuntersuchungen, sollten zwei Wochen nach Therapiebeginn und 3 Monate lang in Abständen von 4 Wochen durchgeführt werden. Bei normalem Befund sind vierteljährliche Kontrolluntersuchungen erforderlich. Wenn zusätzliche Symptome auftreten, sind sofortige Kontrolluntersuchungen erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte eine Mesalazinbedingte Nephrotoxizität in Betracht gezogen werden.

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

Patienten mit einer Lungenkrankheit, vor allem Asthma, sollten während der Therapie mit Mesalazin besonders sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Claversal ebenfalls unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle erfolgen. Bei Auftreten akuter Unverträglichkeitsreaktionen, wie z. B. Krämpfen, akute Bauchschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen und schweren Hautausschlägen, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

Selten wurde über Mesalazin-induzierte kardiale Überempfindlichkeitsreaktionen (Myokarditis oder Perikarditis) berichtet.

Schwere Blutdyskrasien in Zusammenhang mit Mesalazin wurden selten berichtet. Die gleichzeitige Behandlung mit Mesalazin kann bei Patienten, die Azathioprin oder 6-Mercaptopurin erhalten, das Risiko für schwere Blutdyskrasien erhöhen. Bei Verdacht auf diese Nebenwirkungen oder deren Auftreten muss die Behandlung abgebrochen werden.

Bei der Behandlung von Patienten mit aktivem Magen- oder Duodenalgeschwür ist Vorsicht geboten.

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln wie NSAR und Azathioprin kann das Risiko einer Nierentoxizität erhöhen.

Mesalazin kann die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Thioguanin verstärken.

Mesalazin kann die Wirkung von Warfarin verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mesalazin darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, ausgenommen der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung des Arztes die möglichen Risiken. Die Grunderkrankung (chronisch entzündliche Darmerkrankung, CED) selbst kann die Risiken für den Schwangerschaftsverlauf erhöhen.

Schwangerschaft

Es ist bekannt, dass Mesalazin die Plazentaschranke passiert, und seine Konzentration im Nabelschnurplasma ist niedriger als die Konzentration im mütterlichen Plasma. Der Metabolit Acetyl-Mesalazin kommt in ähnlichen oder höheren Konzentrationen in der Nabelschnur und im mütterlichen Plasma vor. Tierexperimentelle Untersuchungen bei oralem Mesalazin lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Mesalazin bei Schwangeren vor. Die veröffentlichten Daten zur Anwendung von Mesalazin beim Menschen sind begrenzt und zeigen keine erhöhte Gesamtrate angebotener Missbildungen. Einige Daten zeigen eine erhöhte Rate von Früh- und Totgeburten und geringem Geburtsgewicht. Jedoch treten diese negativen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf auch in Verbindung mit akuten Schüben der chronisch entzündlichen Darmerkrankung auf.

Bei Neugeborenen, deren Mütter mit Quintasa Sachet behandelt wurden, wurden Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie) beobachtet.

In einem Einzelfall wurde nach Langzeitanwendung einer hohen Dosis Mesalazin

(2–4 g, oral) während der Schwangerschaft ein Nierenversagen bei einem Neugeborenen berichtet.

Stillzeit

Mesalazin geht in die Muttermilch über. Die Mesalazin-Konzentration in der Muttermilch ist geringer als im Blut der Mutter, wohingegen der Metabolit Acetyl-Mesalazin in ähnlichen oder höheren Konzentrationen vorliegt. Es wurden keine kontrollierten Studien mit Mesalazin während der Stillzeit durchgeführt. Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Frauen nach oraler Anwendung während der Stillzeit vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Diarrhoe können nicht ausgeschlossen werden. Wenn bei dem Kind Diarrhoe auftritt, muss das Stillen beendet werden.

Fertilität

Daten zu Mesalazin aus Tierexperimenten zeigen keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität.

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

Die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen wurde auf Grundlage der folgenden Konvention (MedDRA-Konvention) festgelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

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

Es wurden keine Fälle von Überdosistoxizität berichtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention		
	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Blutbildveränderungen (Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, aplastische Anämie)	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergisches Exanthem, Arzneimittelfieber, Lupus-erythematodes-Syndrom, Pankolitis	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie	
Herzerkrankungen	Myokarditis, Perikarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Allergische Reaktionen der Lunge (Dyspnoe, Husten, allergische Alveolitis, eosinophile Pneumonie, Lungeninfiltration, Pneumonitis)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unwohlsein und Bauchschmerzen, Diarrhoe, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen	Akute Pankreatitis Verschlimmerung der Colitis-Symptome	
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionswerte (Anstieg der Transaminasen und Cholestase-werte), Hepatitis, cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Lichtempfindlichkeit*	Alopezie Erythema multiforme	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie, Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Interstitielle Nephritis, eingeschränkte Nierenfunktion, nephrotisches Syndrom	Nephrolithiasis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Oligospermie (reversibel)	

* Lichtempfindlichkeit

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).

Unter normalen Umständen ist die Resorption von Mesalazin durch den Dickdarm begrenzt.

Da es kein spezifisches Antidot gibt, sollte die Behandlung im Falle einer Überdosierung symptomatisch und unterstützend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Intestinale Antiphlogistika. Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel.
ATC-Code: A07EC02.

Wirkmechanismus

Claversal enthält Mesalazin, auch bekannt als 5-Aminosalicylsäure, das über einen noch nicht vollständig geklärten Wirkmechanismus entzündungshemmend wirkt. Es hat sich gezeigt, dass Mesalazin die LTB₄-stimulierte Migration von Darmmakrophagen hemmt und somit durch die Einschränkung der Migration von Makrophagen in entzündete Bereiche eine Darmentzündung reduzieren kann. Die Produktion entzündungsfördernder Leukotriene (LTB₄ und 5-HETE) in Makrophagen der Darmwand wird gehemmt. Mesalazin aktiviert nachweislich PPAR- γ -Rezeptoren, die die zellkernbasierte Aktivierung von Entzündungsreaktionen im Darm neutralisieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Studienbedingungen hemmte Mesalazin die Cyclooxygenase und damit die Freisetzung von Thromboxan B₂ und Prostaglandin E₂, die klinische Bedeutung dieses Effekts ist jedoch noch unklar. Mesalazin hemmt die Bildung des plättchenaktivierenden Faktors (PAF). Mesalazin ist auch ein Antioxidans. Es wurde gezeigt, dass es die Bildung reaktiver Sauerstoffprodukte verringert und freie Radikale abfängt.

In klinischen Studien mit Patienten mit aktiver distaler Colitis ulcerosa (Proktitis/Proktosigmoiditis) war die Behandlung mit Mesalazin 500 mg und 1 g Suppositorien in verschiedenen Dosierungsschemata (o. d./b. i. d./t. i. d.) wirksam, um eine klinische, endoskopische und histologische Remission der Erkrankung zu induzieren. Die Langzeitbehandlung mit Mesalazin-Zäpfchen erwies sich als wirksam und sicher für die Aufrechterhaltung der Remission bei Patienten mit distaler Colitis ulcerosa.

Kinder und Jugendliche:

In einer klinischen Studie an 49 pädiatrischen Patienten (5 – 17 Jahre) mit leichter bis mittelschwerer ulzerativer Proktitis wurde eine Behandlung mit Mesalazin 500 mg Zäpfchen 1 × täglich erzielten nach 3 und 6 Wochen eine signifikante Reduktion des Krankheitsaktivitätsindex.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale des Wirkstoffs
Pharmakokinetik und lokale Verfügbarkeit:
Die therapeutische Wirksamkeit von Mesalazin ist höchstwahrscheinlich auf die topische Wirkung des Wirkstoffes auf die erkrankten Bereiche der intestinalen Mukosa zurückzuführen.

Claversal Zäpfchen sollen im distalen Teil des Darmtrakts für hohe Mesalazin-Konzentra-

tionen bei geringer systemischer Resorption sorgen.

Die Wirkung der Zäpfchen erstreckt sich auf das Rektum.

Resorption:

Die Resorption nach rektaler Gabe ist gering und ist abhängig von der Dosis, der Formulierung und dem Umfang der Verteilung. Auf Basis der Wiederfindungs-Daten im Urin gesunder Probanden unter Steady-State-Bedingungen nach Gabe einer täglichen Dosis von 2 g (1 g × 2) werden ca. 10 % der Dosis nach Verabreichung des Zäpfchens resorbiert.

Verteilung:

Die Proteinbindung von Mesalazin beträgt ca. 50 %, die von Acetyl-Mesalazin ca. 80 %.

Biotransformation:

Mesalazin wird sowohl präsystemisch durch die intestinale Mukosa als auch systemspezifisch in der Leber hauptsächlich durch NAT-1 zu N-Acetyl-Mesalazin (Acetyl-Mesalazin) metabolisiert.

Die Acetylierung erfolgt teilweise auch durch Bakterien im Kolon. Die Acetylierung scheint vom Acetylierungs-Phänotyp unabhängig zu sein.

Es wird angenommen, dass Acetyl-Mesalazin klinisch inaktiv ist, dies muss jedoch noch bestätigt werden.

Elimination:

Die Plasmahalbwertszeit von reinem Mesalazin beträgt etwa 40 Minuten, für Acetyl-Mesalazin etwa 70 Minuten.

Beide Substanzen werden mit Urin und den Fäzes ausgeschieden.

Die Urinausscheidung besteht hauptsächlich aus Acetyl-Mesalazin.

Eigenschaften bei der Anwendung am Patienten

Bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist die 5-ASA-Eliminationsrate (Clearance) verringert, und dies führt zu einer erhöhten Mesalazin-Konzentration, die das Risiko unerwünschter nephrotoxischer Wirkungen erhöhen kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxische renale Wirkungen wurden bei allen untersuchten Spezies gezeigt. Die Dosierungen und Plasmakonzentrationen der NOEL-Werte (No Observed Adverse Effect Levels) bei Ratten und Affen übersteigen die beim Menschen verwendeten um das 2 – 7,2-Fache.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde keine signifikante Toxizität im Gastrointestinaltrakt, in der Leber oder im hämopoietischen System beobachtet.

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen haben keine mutagene Wirkung gezeigt. An Ratten durchgeführte Untersuchungen zum tumorigenen Potenzial zeigten keinen substanzabhängigen Anstieg der Tumorfrequenz.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit oralem Mesalazin lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zäpfchen sind in PVC/PE-Folienstreifen verpackt

Jede Packung enthält 10, 12, 24, 30, 90 und 100 Zäpfchen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FAES FARMA S. A.
C/Maximo Aguirre 14
48940 Leioa (Vizcaya)
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203439.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03/04/2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt