

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Claversal® 500 mg Tabletten
Claversal® 250 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)
Claversal® 500 mg Tabletten
1 magensaftresistente Tablette enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure).
Sonstige Bestandteile: Natriumcarbonat

Claversal® 250 mg Tabletten
1 magensaftresistente Tablette enthält 250 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure).
Sonstige Bestandteile: Natriumcarbonat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Claversal® 500 mg:
Magensaftresistente Tablette.
Aussehen: Gelblich bis rot-braune, ovale magensaftresistente Filmtabletten

Claversal® 250 mg:
Magensaftresistente Tablette.
Aussehen: Rot-braune, runde, bikonvexe magensaftresistente Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiet

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der Wirkstoff Mesalazin soll nicht bei Kindern unter 6 Jahren und Säuglingen angewendet werden. Die nachstehenden Empfehlungen gelten daher für Erwachsene und Kinder über 6 Jahren.

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

Erwachsene und ältere Patienten:
Die magensaftresistenten Tabletten sollen ungefähr 1 Stunde vor dem Essen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

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 Heilerfolg 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 bzw. 6–12 Tabletten Claversal® 250 mg täglich (entspr. 1,5–3,0 g Mesalazin pro Tag) verteilt auf 2–3 Einzeldosen.
Rezidivprophylaxe:
3 × täglich 1 Tablette Claversal® 500 mg bzw. 2 Tabletten Claversal® 250 mg (entspr. 1,5 g Mesalazin pro Tag).

Morbus Crohn:

Akutbehandlung: Je nach den klinischen Erfordernissen des Einzelfalls 3–9 Tabletten Claversal® 500 mg bzw. 6–18 Tabletten Claversal® 250 mg täglich (entspr. 1,5–4,5 g Mesalazin pro Tag) verteilt auf 2–3 Einzeldosen.

Kinder und Jugendliche:

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

Der Wirkstoff Mesalazin soll nicht bei Kindern unter 6 Jahren und Säuglingen angewendet werden. Die nachstehenden Empfehlungen gelten daher für Erwachsene und Kinder über 6 Jahren.

Kinder ab 6 Jahre

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 Gesamtdosis 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 (empfohlenen Erwachsenenendosis).

Grundsätzlich wird empfohlen, Kindern bis 40 kg Körpergewicht die Hälfte der Erwachsenenendosis und Kindern über 40 kg die normale Erwachsenenendosis zu geben.

4.3 Gegenanzeigen

Claversal® Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- vorbestehender Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure und deren Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- bestehendem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni
- hämorrhagischer Diathese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Claversal® Tabletten sollen unter ärztlicher Kontrolle verabreicht 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.

Aufgrund des chemischen Aufbaus des Wirkstoffes können erhöhte Methämoglobin-

werte vorkommen. Auf erhöhte Methämoglobinwerte ist zu achten.

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

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

Eine Tablette enthält 2,1 mmol (47,7 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln können nicht ausgeschlossen werden:

Antikoagulantien:

(Cumarine)

mögliche Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung (Erhöhung auch der gastrointestinalen Blutungsgefahr)

Sulfonylharnstoffe:

mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung

Methotrexat:

mögliche Erhöhung der Methotrexattoxizität

Probenecid/ Sulfipyrazon:

mögliche Verminderung der urikosurischen Wirkung

Spironolacton/ Furosemid:

mögliche Verminderung der diuretischen Wirkung

Rifampicin:

mögliche Verminderung der tuberkulostatischen Wirkung

Glukokortikoide:

mögliche Verstärkung der magenspezifischen unerwünschten Wirkungen

In einem Fall ist unter Mesalazinbehandlung in Kombination mit Mercaptopurin eine Panzytopenie aufgetreten.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt werden, sollte auf verstärkte myelosuppressive Effekte geachtet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da der Einfluss einer Prostaglandinsynthese-Hemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollte Mesalazin nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Für den Beginn einer Schwangerschaft sollten Frauen mit Kinderwunsch nach Möglichkeit eine Phase abwarten, in der keine oder eine niedrig dosierte Medikation erforderlich ist. Wenn es das Krankheitsgeschehen

erlaubt, sollte in den letzten 2–4 Wochen der Schwangerschaft die Behandlung ausgesetzt werden.

Der Wirkstoff geht in acetylierter Form in geringer Menge in die Muttermilch über. Es liegen jedoch bisher keine ausreichenden Erfahrungen in der Stillzeit vor. Falls eine Behandlung in der Stillzeit erforderlich ist, sollte abgestellt werden.

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

Über einen Einfluß auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder über eine verminderte Fähigkeit im Umgang mit Maschinen und technischen Geräten durch die Einnahme von Mesalazin wurde bisher nicht berichtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 10\%$)
Häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)
Gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
Selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)

Gastrointestinale Nebenwirkungen:

Gelegentlich: Flatulenz
Gelegentlich: Abdominalschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit und Erbrechen

Zentralnervöse Nebenwirkungen:

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel
Selten: Neuropathien

Renale Nebenwirkungen:

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstieller Nephritis und Niereninsuffizienz.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen (einschließlich Pruritus und Urtikaria), Medikamentenfieber, Bronchospasmus, Perikarditis, Myokarditis, akute Pankreatitis.
Gelegentlich: Allergische Alveolitis, Lupuserythematodes-ähnliches Syndrom, Pancolitis.

Blut und Blutbildung:

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes (Neutropenie, Leukopenie, Agranulocytose, Panzytopenie, Thrombozytopenie und aplastische Anämie).
Eine Erhöhung des Methämoglobins ist nicht auszuschließen.

Sonstige Nebenwirkungen:

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Konjunktivitis.

Sehr selten: Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Erhöhung der Transaminasen), Hepatitis, Haarausfall.

Nach Markteinführung wurde in der Literatur über das Auftreten von eosinophiler Pneumonie und interstitieller Pneumonie unter der Therapie mit Mesalazin-haltigen Arzneimitteln berichtet. Die Häufigkeit dieser möglichen Nebenwirkungen ist auf Grundlage der geringen zur Verfügung stehenden Daten nicht bekannt. Es ist durchaus möglich, dass diese Erkrankungen ursächlich auf die zugrundeliegende entzündliche Darm-erkrankung zurückzuführen sind.

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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bedingt durch die galenischen Eigenschaften von Claversal® Tabletten und die substanzspezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Mesalazin ist auch bei Einnahme hoher Dosen nicht mit Intoxikationserscheinungen zu rechnen. 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 Exsikose. Durch die Hyperventilation kommt es zu einer respiratorischen Alkalose. Mit fortschreitender Vergiftung tritt eine metabolische Azidose auf.

Therapie von Intoxikationen

Therapiert werden diese Vergiftungserscheinungen 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. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

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® 500 mg Tabletten/

Claversal® 250 mg Tabletten:

Durch die besondere galenische Zubereitung der magensaftresistent ummantelten Tabletten wird Mesalazin erst in der Ileozökalregion 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 Nüchternneinnahme im Mittel ca. 6 Stunden. Die fäkale Exkretion beträgt im Mittel ca. 35%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

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

b) Chronische Toxizität

Pathologische Veränderungen im Tierversuch stellten sich bei Verabreichung von erheblich überhöhten Dosen ein, wobei die in der Tiertoikologie mit Salicylaten (Acetylsalicylsäure) bekannten renalen Papillennekrosen 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.).

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

d) 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.

e) Lokale Verträglichkeit

Untersuchungen an Kaninchen nach 12tägiger rektaler Applikation zeigten keine

Unverträglichkeiten. Von Patienten wurden nach Anwendung von rektal zu verabreichenden mesalazinhaltigen Darreichungsformen sehr selten lokale Irritationen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Claversal® 500 mg Tabletten

Natriumcarbonat; mikrokristalline Cellulose; hochdisperses Siliciumdioxid; Glycin; 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.

Claversal® 250 mg Tabletten

Natriumcarbonat; mikrokristalline Cellulose; hochdisperses Siliciumdioxid; Glycin; Povidon; Calciumstearat; Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1); Talkum; Triethylcitrat; Titandioxid (E 171); Eisen(III)-oxid (E 172); Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172); Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Claversal® 500 mg Tabletten

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 400 magensaftresistente Tabletten

Claversal® 250 mg Tabletten

Behältnis

PVC/PVDC-Aluminium Blister

Packungsgrößen

OP 120 magensaftresistente Tabletten **N 2**

OP 400 magensaftresistente Tabletten **N 3**

AP 400 magensaftresistente Tabletten

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 entsorgen.

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Claversal® 250 mg Tabletten

5697.00.01

Claversal® 500 mg Tabletten

5697.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Claversal® 250 mg Tabletten

25.4.1985/08.12.2010

Claversal® 500 mg Tabletten

21.12.1989/07.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt