

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Claversal® 4 g/60 g Klysmen, Rektalsuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)
1 Klistierflasche mit 60 g Rektalsuspension enthält 4,0 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure).

Sonstige Bestandteile: Natriumbenzoat, Kaliummetabisulfit (Ph. Eur.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rektalsuspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiet

Akutbehandlung entzündlicher Erkrankungen des Dickdarms (Colitis ulcerosa), die auf das Rektum und das Colon sigmoideum beschränkt sind.

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.

Rektale Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird einmal täglich abends vor dem Schlafengehen der Inhalt einer Klistierflasche (60 g Rektalsuspension) als Einlauf in den Darm gegeben. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn der Darm vor Anwendung der Claversal® 4 g/60 g Klysmen entleert wird.

Anwendungshinweise für den Patienten:

- Schütteln Sie die Flasche vor der Anwendung gut, damit der Inhalt (Rektalsuspension) homogen wird.
- Halten Sie die Flasche senkrecht, damit der Inhalt nicht verschüttet wird und entfernen Sie die Schutzkappe von der Applikatorspitze.
- Nehmen Sie zum Einführen des Flascheninhalts mittels Applikatorspitze am besten folgende Körperhaltung ein:
Linke Seitenlage, dabei linkes Bein ausgestreckt und rechtes Bein angewinkelt.
- Führen Sie die Applikatorspitze, die mit einem Gleitfilm überzogen ist, in den After ein.
- Drücken Sie den Faltenbalg der Flasche langsam und gleichmäßig zusammen, um zu vermeiden, dass Stuhldrang ausgelöst wird.
- Ziehen Sie nach der Entleerung der Flasche die Applikatorspitze heraus und verschließen Sie wieder mit der Schutzkappe.
- Damit sich die Rektalsuspension im Darm gut verteilen kann, verbleiben Sie bitte mindestens 30 Minuten in der eingenommenen Position oder legen Sie sich auf den Bauch. Die beste Wirkung wird erzielt, wenn Claversal® 4 g/60 g Klysmen die ganze Nacht über einwirken können.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

Im allgemeinen klingt der akute Schub, über dessen Ende hinaus Claversal® 4 g/60 g Klysmen in der Regel nicht angewendet werden sollen, nach 8–12 Wochen ab.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen und Daten über die Wirkung bei Kindern vor.

4.3 Gegenanzeigen

Claversal® 4 g/60 g Klysmen 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
- Überempfindlichkeit gegenüber Kaliummetabisulfit (Ph. Eur.)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Claversal® 4 g/60 g Klysmen 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 Methämoglobinwerte vorkommen. Auf erhöhte Methämoglobinwerte ist zu achten.

Bei Vorliegen einer Lungenfunktionsstörung, insbesondere Asthma, ist während der Therapie mit Claversal® 4 g/60 g Klysmen eine besonders sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen sulfasalazinhaltige Präparate sollte die Behandlung mit Mesalazin-haltigen Arzneimitteln wie Claversal® 4 g/60 g Klysmen 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 abzubrechen.

Natriumbenzoat kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln können nicht ausgeschlossen werden:

Antikoagulanzen:

(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 abgestillt 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.

Claversal® 4 g/60 g Klysmen

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 interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

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

Es können selten lokale Reizerscheinungen wie Schmerzen und Brennen auftreten.

Kaliummetabisulfit (Ph.Eur.) kann selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

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® 4 g/60 g Klysmen und die substanzspezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Mesalazin ist auch bei Anwendung 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 Exsikkose. 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® 4 g/60 g Klysmen:

Wie Untersuchungen mit technetiummarkierten Klysmen zeigen, verteilt sich das Klysma im Colon bis zur linken Flexur. Abhängig von der Verweildauer und dem Entzündungsgrad der Darmschleimhaut werden 10–30 % der Wirksubstanz resorbiert (gemessen anhand der Wiederfindungsrate im Urin). Die Plasmakonzentrationen nach rektaler Gabe von 4 g Mesalazin in Form von Klysmen betragen maximal 10 µg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die LD₅₀-Werte bei oraler und intravenöser Applikation lagen je nach Tierspezies 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 Tiertoxikologie 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.

Langezeituntersuchungen 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

Natriumbenzoat (E211); Kaliummetabisulfit (Ph.Eur.) (E224) (entspricht max. 0,16 g SO₂); Carbomer 934; Natriumedetat (Ph.Eur.); Kaliumacetat; Xanthan-Gummi; gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

12 Monate

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis

Grüne Kunststoffaltenbalgflasche mit einer Schutzkappe

Packungsgrößen

OP 7 Klistierflaschen zu je 60 g Rektalsuspension **N 1**

OP 21 Klistierflaschen zu je 60 g Rektalsuspension **N 2**

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. ZULASSUNGSNUMMER

40157.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

9.4.1998/8.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt