

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Claversal® Micropellets 1,5 g, magensaft-resistentes Granulat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel *Claversal® Micropellets 1,5 g* enthält 2,97 g magensaftresistentes Granulat mit 1,5 g Mesalazin

Sonstige Bestandteile:
Lactose-Monohydrat, Aspartam

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistentes Granulat
Aussehen: leicht bräunliche Pellets

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akutbehandlung der Colitis ulcerosa (entzündliche Darmerkrankung)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Die nachstehenden Empfehlungen gelten für Erwachsene und Kinder über 12 Jahren.

Zur Behandlung des akuten Schubs der Colitis ulcerosa:

In der Regel werden 2 Beutel *Claversal® Micropellets 1,5 g* täglich (entsprechend 3,0 g Mesalazin pro Tag) morgens und abends eingenommen.

Anwendungshinweise für den Patienten:

Claversal® Micropellets 1,5 g dürfen nicht gekaut werden. Das magensaftresistente Granulat soll morgens und abends direkt auf die Zunge gegeben werden und mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas mit 200 ml Wasser) herunter geschluckt werden.

Die Behandlung mit *Claversal® Micropellets 1,5 g* sollte regelmäßig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintreten kann.

Die Dauer der Anwendung von *Claversal® Micropellets 1,5 g* im akuten Schub beträgt in der Regel 8 bis 12 Wochen und richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung.

Anwendung bei Kindern:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Claversal® Micropellets 1,5 g* bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

4.3 Gegenanzeigen

Claversal® Micropellets 1,5 g dürfen nicht angewendet werden bei

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Claversal® Micropellets 1,5 g 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.

Nach der Behandlung mit Mesalazin wurde 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 zu beenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

Claversal® Micropellets 1,5 g sollte nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte an eine Mesalazin-bedingte Nephrotoxizität gedacht werden.

Bei Vorliegen einer Lungenfunktionsstörung, insbesondere Asthma, ist während der Therapie mit *Claversal® Micropellets 1,5 g* 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® Micropellets 1,5 g* 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz oder Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Claversal® Micropellets 1,5 g* nicht einnehmen.

Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

Folgende Interaktionen sind aufgrund theoretischer Überlegungen möglich und sollten bei Einnahme von *Claversal® Micropellets 1,5 g* beachtet werden.

- Laktulose oder ähnliche Präparate
mögliche Verringerung der Mesalazinfreisetzung aus dem Granulat

Claversal Micropellets 1,5 g ist eine über den physiologischen pH-Wert retardierte Arzneiform. Es ist denkbar, dass Arzneimittel, die den pH-Wert des Darms beeinträchtigen, z.B. Ursodeoxycholsäure, die Freisetzung von Mesalazin reduzieren und dadurch die Wirksamkeit von *Claversal® Micropellets 1,5 g* beeinträchtigen. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin, 6-Thioguanin (6-TG) oder 6-Mercaptopurin behandelt werden, müssen mögliche verstärkte myelosuppressive Effekte beachtet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von *Claversal® Micropellets 1,5 g* 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 Fetus 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.

Mit *Claversal® Micropellets 1,5 g* wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Tierexperimentelle Studien mit oral verabreichtem Mesalazin lassen keine direkten oder indirekten negativen Effekte hinsichtlich Fruchtbarkeit, embryonaler/foetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung erkennen.

Claversal® Micropellets 1,5 g sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt.

Stillzeit

N-Acetyl-Mesalazin und in geringerem Umfang Mesalazin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Mesalazin während der Stillzeit bei Frauen vor. Überempfindlich-

keitsreaktionen wie Durchfall beim Säugling können nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte **Claversal® Micropellets 1,5 g** während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, sollte das Stillen beendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Claversal® Micropellets 1,5 g hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während einer mit **Claversal® Micropellets 1,5 g** durchgeführten klinischen Studie auftraten, waren Übelkeit und Kopfschmerzen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 bekannt)

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

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

Bedingt durch die galenischen Eigenschaften von **Claversal® Micropellets 1,5 g** und die substanzspezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Mesalazin ist auch bei Einnahme bzw. Anwendung hoher Dosen nicht mit Intoxikationserscheinungen zu rechnen. Prinzipiell müssten ähnliche Symptome auftreten, wie sie bei Salicylatvergiftungen bekannt sind.

Bei akuten Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Veränderungen des Blutbildes, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	periphere Neuropathie		
Augenerkrankungen		Konjunktivitis			
Herzkrankungen				Peri- und Myokarditis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				allergische Alveolitis, Bronchospasmus	Dyspnoe, Bronchiolitis, Bronchiolitis obliterans, Pneumonie, eosinophile Pneumonie, interstitielle Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Diarrhöe	Abdominalschmerzen, Flatulenz	akute Pankreatitis, Pancolitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Erhöhung der Transaminasen, Hyperbilirubinämie)		Hepatitis, cholestatische Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		allergische Hautreaktionen (einschließlich Pruritus, Exantheme und Urtikaria)		Alopezie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie		Lupus erythematoses-ähnliches Syndrom	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Oligospermie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Medikamentenfieber	Fatigue, Asthenie

Therapie von Intoxikationen:

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 von Mesalazin 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 LT (Leukotrien) B₄ senken kann. Ferner wird die Möglichkeit der Inhibierung der Chemotaxis von Makrophagen und Neutrophilen diskutiert. Weiterhin fungiert es als Radikalfänger reaktiver Sauerstoffverbindungen.

Mesalazin wirkt ganz überwiegend am Ort der Freisetzung des Wirkstoffes topisch auf die Darmwand. Um dieses Kriterium zu erfüllen, werden **Claversal® Micropellets 1,5 g** mit Eudragit L+S befilmt, wodurch es magensaftresistent wird und das Mesalazin pH-abhängig freigesetzt wird. Eine Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und klinischer Wirksamkeit besteht nicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Generelle Gesichtspunkte zu Mesalazin:

Resorption/Verteilung:

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

Claversal® Micropellets 1,5 g spezifisch:

Wie szintigrafische Untersuchungen ergeben haben, erreichen **Claversal® Micropellets 1,5 g** bei nüchterner Einnahme durchschnittlich ca. 4 h nach der Einnahme das Colon. **Claversal® Micropellets 1,5 g** setzen auf Grund Ihrer besonderen Galenik Mesalazin pH-gesteuert beginnend in der Ileozökalregion über den gesamten Verlauf des Colons frei.

Maximale Plasmakonzentrationen werden durchschnittlich 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Einnahme von **Claversal® Micropellets 1,5 g** zusammen mit einer Mahlzeit führt zu keinen klinisch relevanten Veränderungen bei den maximalen Plasmawerten. Nach 4 Tagen ist bei zweimal täglicher Einnahme (morgens und abends) ein Steady-State hinsichtlich der Plasmaspiegel erreicht. Danach kommt es zu keiner weite-

ren Akkumulation der Wirkstoffspiegel im Plasma.

Biotransformation:

Die Proteinbindung von Mesalazin (5-ASA) beträgt etwa 43 %, die seines Hauptmetaboliten N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure ca. 80 %. Die Acetylierung zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure (N-Ac-5-ASA) findet in der Leber und in der Darmschleimhaut unabhängig vom Acetylatorstatus statt, ohne dass eine metabolische Sättigung im therapeutischen Bereich auftritt.

Bioverfügbarkeit und Elimination

Mesalazin aus **Claversal® Micropellets 1,5 g** wirkt nach seiner Freisetzung im Darmlumen direkt antientzündlich auf die Darmmukosa. Nur ein geringer Anteil des Wirkstoffes wird resorbiert. Dieser Anteil wird mit dem Urin ausgeschieden. Die systemische Bioverfügbarkeit von Mesalazin aus **Claversal® Micropellets 1,5 g** (entsprechend 1,5 g Mesalazin), gemessen an der Wiederfindungsrate von 5-ASA und dessen Hauptmetaboliten N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure im Urin bis 48 h nach Einnahme einer Einmaldosis, liegt, ähnlich wie bei einer entsprechenden Menge Claversal® 500 mg Tabletten, bei ca. 26 %. Nach Erreichen des Steady-State werden durchschnittlich 27 % der nüchtern eingenommenen Dosis, bzw. 34 % der zusammen mit einer Mahlzeit eingenommenen Dosis mit dem Urin ausgeschieden.

Aufgrund der kontinuierlichen Freisetzung von Mesalazin im Colon ist die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Aufnahme nicht zuverlässig bestimmbar. Der Hauptteil des Wirkstoffes wird mit den Faeces ausgeschieden. Der resorbierte Anteil (im Steady-State durchschnittlich 27–34 %) wird überwiegend als N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure ausgeschieden. Die Ausscheidung von systemisch aufgenommenem Mesalazin erfolgt vorwiegend renal in Form des Hauptmetaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential (Ratte) lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Nierentoxizität (renale Papillennekrosen und epitheliale Schädigungen des gewundenen Anteils des proximalen Nierentubulus oder des gesamten Nephrons) wurde in Toxizitätsstudien bei multipler Verabreichung hoher oraler Mesalazindosen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, dispersibles Cellulosepulver, Lactose-Monohydrat, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Butylhydroxyanisol, Hypromellose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) MW: ca. 250000 (Eudragit L 100–55); Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 2) MW: ca. 135000 (Eudragit S 100), Triethylzitat, Talkum, Titan-

dioxid, Aspartam, Maltodextrin, Orangen-Aroma 84257 Givaudan.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung bzw. das Behältnis im Umkarton lagern. Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel mit magensaftresistentem Granulat

OP 35 [\[N1\]](#) und OP 100 [\[N2\]](#)

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.

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

42197.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.11.2004/–

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin