

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Claversal 500 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 500 mg Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; 5-ASA)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 47,7 mg Natrium pro Filmtablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten
ovale, bräunliche Filmtabletten; keine Bruchrille

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Anwendung bei Erwachsenen, Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen:

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

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:

Je nach klinischen Erfordernissen des Einzelfalls werden folgende Dosierungen empfohlen:

Zur Behandlung des akuten Schubes des Morbus Crohn:

3x täglich 1 Filmtablette bis 3x täglich 3 Filmtabletten (entspr. 1,5 - 4,5 g Mesalazin pro Tag).

Zur Behandlung des akuten Schubes der Colitis ulcerosa:

3x täglich 1 Filmtablette bis 3x täglich 2 Filmtabletten (entspr. 1,5 - 3,0 g Mesalazin pro Tag).

Zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa:

3x täglich 1 Filmtablette (entspr. 1,5 mg Mesalazin pro Tag).

Anwendung bei Leber- und Niereninsuffizienz:

Bei Leber- und Niereninsuffizienz soll Mesalazin mit Vorsicht unter Kontrolle der Leber- und Nierenparameter angewandt werden. Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen wird die Anwendung von Claversal nicht empfohlen. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Es liegen nur begrenzte Daten über die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (6 bis 18 Jahre) vor. Claversal 500 mg – Filmtabletten sollen bei Kindern unter 6 Jahren nicht gegeben werden, da für eine Anwendung in dieser Altersgruppe keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche:

- Akuter Schub: Nach einer Anfangsdosis von 30-50 mg Mesalazin/kg/Tag, verabreicht in getrennten Dosierungen, soll die Dosis individuell angepasst werden. Maximale Dosierung: 75 mg/kg/Tag in getrennten Dosierungen. Die Gesamtdosis soll 4 g/Tag nicht übersteigen (maximale Erwachsenenendosis).
- Rezidivprophylaxe: Nach einer Anfangsdosis von 15-30 mg/kg/Tag, verabreicht in getrennten Dosierungen, soll die Dosis individuell angepasst werden. Die Gesamtdosis soll 2 g/Tag nicht übersteigen (maximale empfohlene Erwachsenenendosis).

Generell wird empfohlen, bei Kindern bis zu einem Körpergewicht von 40 kg die halbe Erwachsenenendosis zu verwenden. Ab 40 kg können die üblichen Erwachsenenendosen verwendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Claversal - Filmtabletten sollen jeweils morgens, mittags und abends 1 Stunde vor den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Im Allgemeinen klingt ein akuter Schub der Colitis ulcerosa oder des Morbus Crohn nach 8 - 12 Wochen ab. Eine längere Hochdosistherapie ist nicht sinnvoll.

Die Behandlung mit Claversal - Filmtabletten soll sowohl während des akut entzündlichen Stadiums als auch in der Langzeittherapie zuverlässig und konsequent durchgeführt werden, da nur so der gewünschte Heilungserfolg eintritt.

4.3. Gegenanzeigen

Claversal - Filmtabletten dürfen nicht eingenommen werden bei:

- vorbestehender Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Salicylsäure, deren Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blut-Untersuchungen (Differential-Blutbild; Leberfunktionsparameter wie ALT oder AST; Serum-Kreatinin) und Urinstatus (Teststreifen/Dip Sticks) sollen vor und während der Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes erhoben werden. Als Richtlinie werden Kontrollen 14 Tage nach Beginn der Behandlung, dann weitere 2 bis 3 - mal in einem Intervall von 4 Wochen empfohlen.

Bei normalem Befund sind anschließend vierteljährliche Kontrolluntersuchungen erforderlich. Bei Auftreten zusätzlicher Krankheitszeichen sind sofortige Kontrolluntersuchungen erforderlich.

Claversal sollte nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich während der Behandlung die Nierenwerte verschlechtern, sollte eine Mesalazin-induzierte 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 sollten auf mögliche Symptome einer Blutdyskrasie (z.B. Fieber, Halsschmerzen, Ulcera der Mundschleimhaut, Auftreten unerklärlicher Blutungen oder Hämatome) hingewiesen werden. Eine sofortige

ärztliche Kontrolle sollte bei Auftreten von ersten Anzeichen erfolgen. Bereits bei Verdacht auf eine Blutbildveränderung sollte die Einnahme des Präparats abgebrochen werden.

Auf erhöhte Methämoglobinwerte ist zu achten.

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfasalazin-haltigen Präparaten sollte die Behandlung mit Claversal eventuell mit einer Testdosis und nur unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle begonnen werden. Sollten akute Unverträglichkeitsreaktionen, wie z.B. Krämpfe, akute Bauchschmerzen, Fieber, schwere Kopfschmerzen und Hautausschläge auftreten, ist die Behandlung sofort abzubrechen.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit einer Darmresektion/Darmoperation im Ileocoecalbereich mit Entfernung der Ileocoecalklappe beobachtet, dass Claversal - Filmtabletten unaufgelöst mit dem Stuhl ausgeschieden werden, was auf eine zu rasche Darmpassage zurückzuführen ist.

Schwere Nebenwirkungen der Haut

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-Behandlungen berichtet.

Mesalazin sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen wie z. B. Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit 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).

Dieses Arzneimittel enthält 2,1 mmol (entspr. 47,7 mg) Natrium pro Filmtablette, entsprechend 2,38 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Idiopathische intrakranielle Hypertension

Bei Patienten, die Mesalazin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri) berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension, einschließlich schwerer oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertension auftritt, sollte ein Absetzen von Mesalazin in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Tioguanin behandelt werden, sollte mit einem Anstieg des myelosuppressiven Effektes von Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Tioguanin gerechnet werden.

Es gibt einen schwachen Hinweis darauf, dass Mesalazin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verringern kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Claversal bei schwangeren Frauen vor. Jedoch

wurden bei einer begrenzten Anzahl schwangerer Frauen unter einer Mesalazin-Behandlung keine negativen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder den Gesundheitszustand des Foetus bzw. Neugeborenen gefunden. Derzeit sind keine weiteren relevanten epidemiologischen Informationen verfügbar.

In einem Einzelfall wurden unter der Langzeitanwendung einer hohen Mesalazin-Dosis (2-4 g, oral) während der Schwangerschaft von Nierenversagen bei einem Neugeborenen berichtet.

Tierexperimentelle Studien mit oral verabreichtem Mesalazin lassen keine direkten oder indirekten negativen Effekte hinsichtlich Fertilität, Trächtigkeit, embryonaler/foetaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung erkennen.

Claversal soll während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit:

N-Acetyl-5-Aminosalicylsäure und in geringerem Umfang Mesalazin werden in die Muttermilch sezerniert. Es liegen lediglich begrenzte Erfahrungen mit Mesalazin während der Stillzeit beim Menschen vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall können beim Säugling nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Claversal während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, soll das Stillen beendet werden.

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

Claversal hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

4.8. Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$, einschließlich Einzelfälle), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Organklassensystem	Häufigkeit nach MedDRA-Konvention				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Veränderungen des Blutbildes (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie)	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Schwindel	Periphere Neuropathie	Idiopathische intrakranielle Hypertension*
Herzkrankungen			Myokarditis, Perikarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des				Allergische und fibrotische	

Brustraums und Mediastinums				Lungenreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltrat, Pneumonitis)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Abdominalschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Akute Pankreatitis			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz	Nephrolithiasis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Lichtempfindlichkeit Bei Patienten mit bereits bestehenden Hauterkrankungen, wie beispielsweise atopischer Dermatitis und atopischem Ekzem, wurden schwerwiegendere Reaktionen berichtet.	Alopezie	Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie	Myalgie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen wie allergische Exantheme, Arzneimittelfieber, Lupuserythematoses-Syndrom, Pankolitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatische Hepatitis	Hepatitis	

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Oligospermie (reversibel)	
Allgemeine Erkrankungen			Kraftlosigkeit, Müdigkeit		
Untersuchungen		Veränderte Leberfunktionsparameter (Transaminasen und Cholestaseparameter erhöht), veränderte Pankreasenzyme (Lipase und Amylase erhöht), Eosinophilenzahl erhöht			

* Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Zu 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 und die substanzspezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Mesalazin ist auch bei Einnahme hoher Dosen nicht mit Intoxikationserscheinungen zu rechnen. Mögliche Symptome einer Überdosierung umfassen Nausea, Erbrechen und Diarrhö und Verstärkung der genannten Nebenwirkungen. Prinzipiell müssten auch 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 Exsiccose. Mit fortschreitender Vergiftung tritt eine metabolische Azidose auf.

Therapie der Überdosierung

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. 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 der Salicylate 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: Antidiarrhoika und Antiphlogistika/Antiinfektiva, Intestinale Antiphlogistika, Aminosalicylsäure und ähnliche Mittel,
ATC-Code: A07EC02

Die therapeutische Wirkung von Mesalazin (5-ASA) ist von einer hohen Konzentration im Darmlumen abhängig, der genaue Wirkmechanismus ist allerdings weiterhin nicht bekannt. Diskutiert wird, ob ein Teil der Wirksamkeit auf die Hemmung der lokalen Prostaglandin- und Leukotriensynthese in der Darmmukosa zurückzuführen ist. Aus in-vitro-Versuchen lässt sich auch ableiten, dass eine Hemmung der Lipoxygenase eine Rolle spielen könnte.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Aufgrund der besonderen galenischen Zubereitung der magensaftresistent überzogenen Tabletten wird Mesalazin erst nach einer Verzögerungszeit von 3-4 Stunden in der Ileozökalregion freigesetzt. Maximale Plasmaspiegel werden ca. 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 44 %.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung des resorbierten Anteils von Mesalazin beträgt 43%, die des primären Stoffwechselprodukts N-Acetyl-5-aminosalicylsäure 78%.

Biotransformation: Mesalazin wird präsystemisch sowohl an der Darmschleimhaut als auch in der Leber fast vollständig zur pharmakologisch unwirksamen N-Acetyl-5-aminosalicylsäure (N-Ac-5-ASA) verstoffwechselt. Die rasche Acetylierung ist nicht reversibel, und es können im Gegensatz zum Sulfapyridin keine langsamen und schnellen Acetylierer unterschieden werden. Ein gewisser Anteil des Mesalazins wird auch durch die Dickdarmbakterien acetyliert.

Elimination: Nach Mehrfacheinnahme liegt die renale Gesamtausscheidungsrate an Mesalazin und N-Ac-5-ASA bei 60%. Die Eliminations-Halbwertszeit von Mesalazin beträgt ca. 2 h (Mittelwert $1,4 \pm 0,6$ h), für den acetylierten Metaboliten bis zu 8 Stunden. Der nicht resorbierte Anteil wird mit dem Stuhl ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Pathologische Veränderungen im Tierversuch stellten sich bei Verabreichung von erheblich überhöhten Dosen ein, wobei die in der Tiertoxikologie mit Salicylaten (Acetylsalicylsäure) bekannte Nephrotoxizität (renale Papillennekrosen und Epithelschäden am proximalen Convolut oder am gesamten Nephron) auftrat. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

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.).

Kanzerogenes und mutagenes Potential

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

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

Reproduktionstoxikologie

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Claversal 500 mg:

Tablettenkern: Natriumkarbonat, Glycin, Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose Natrium, Siliciumdioxid, Calciumstearat,

Tablettenüberzug: Polyvinylpyrrolidon, Triethylcitrat, Eudragit L und S, Talk, Polyethylenglykol 6000, Titandioxid (E 171), Eisenoxidgelb (E 172), Eisenoxidrot (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC-PVDC / Aluminiumfolie

Packungsgrößen:

40 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Gesellschaft mbH, Rechte Wienzeile 225 / Tür 501, 1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18369

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.12.1987
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig