

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Claversal® 4 g/60 g Klysmen, Rektalsuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Klistierflasche mit 60 g Rektalsuspension enthält:

4 g Mesalazin (5-Aminosalicylsäure)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriumbenzoat, Kaliummetabisulfit (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rektalsuspension

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsbiete

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

Claversal 4 g/60 g Klysmen werden angewendet bei Erwachsenen und Kindern im Alter von über 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die nachstehenden Empfehlungen gelten für Erwachsene und Kinder über 6 Jahre: Einmal täglich abends vor dem Schlafengehen soll der Inhalt einer Klistierflasche (60 g Rektalsuspension) als Einlauf in den Darm gegeben werden. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn der Darm vor Anwendung der Claversal 4 g/60 g Klysmen entleert wird.

Kinder und Jugendliche

Der Wirkstoff Mesalazin soll nicht bei Kindern unter 6 Jahren und Säuglingen angewendet werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen und Daten über die Wirkung bei Kindern vor.

Art der Anwendung

Rektale Anwendung.

Folgende Anleitung zur Anwendung der Claversal 4 g/60 g Klysmen liegt dem Arzneimittel bei und soll vor der ersten Anwendung von dem Patienten aufmerksam gelesen und befolgt werden:

- 1) Flasche vor der Anwendung gut schütteln, um die Rektalsuspension zu homogenisieren.
- 2) Flasche senkrecht halten, damit der Inhalt nicht verschüttet werden kann und Entfernung der grünen Schutzkappe von der Applikatorspitze.
- 3) Zum Einführen des Flascheninhalts mittels Applikatorspitze wird folgende Körperhaltung empfohlen: Linke Seitenlage, dabei linkes Bein ausstrecken und rechtes Bein anwinkeln.
- 4) Mit Gleitfilm überzogene Applikatorspitze in den After einführen.
- 5) Faltenbalg der Flasche langsam und gleichmäßig zusammendrücken, um zu vermeiden, dass Stuhldrang ausgelöst wird.

6) Nach der Entleerung der Flasche die Applikatorspitze herausziehen und wieder mit der Schutzkappe verschließen.

7) Damit sich die Rektalsuspension im Darm gut verteilen kann, soll der Patient mindestens 30 Minuten in der eingenommenen Position verbleiben oder sich auf den Bauch legen. Die beste Wirkung wird erzielt, wenn die Rektalsuspension über die ganze Nacht einwirken kann.

Claversal 4 g/60 g Klysmen sollten in den 8–12 Wochen eines akuten Schubes angewendet werden. Über dessen Ende hinaus sollte das Arzneimittel in der Regel nicht mehr verordnet werden. Die endgültige Dauer der Behandlung ist jedoch individuell und auf den jeweiligen Patienten und sein Krankheitsbild, durch den behandelnden Arzt, abzustimmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und 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.

Nach der Behandlung mit Mesalazin wurde sehr 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 abzubrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

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

Claversal 4 g/60 g Klysmen sollten nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Wenn sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, sollte an eine Mesalazinbedingte Nephrotoxizität gedacht werden.

Es wurden Fälle von Nephrolithiasis bei Anwendung von Mesalazin gemeldet, einschließlich Nierensteinen mit einem Gehalt von 100 % Mesalazin. Es wird empfohlen,

während der Behandlung eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen.

Bei Vorliegen einer Lungenfunktionsstörung, insbesondere Asthma, ist während der Therapie mit Claversal 4 g/60 g Klysmen 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 4 g/60 g Klysmen 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.

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 Nekrose (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.

Idiopathische intrakranielle Hypertonie

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

Natriumbenzoat kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen. In Einzelfällen können aufgrund des Sulfithalts Überempfindlichkeitsreaktionen auch bei Nicht-Asthmatikern hauptsächlich in Form von respiratorischen Problemen auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Interaktionsstudien wurden nicht 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Claversal 4 g/60 g Klysmen 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 Fötus 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. Tierexperimentelle Studien mit oral verabreichtem Mesalazin lassen keine direkten oder indirekten negativen Effekte hinsichtlich Trächtigkeit, embryonal/fötaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung erkennen.

Claversal 4 g/60 g Klysmen sollten während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt.

Stillzeit

N-Acetyl-5-Mesalazin und in geringerem Umfang Mesalazin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Mesalazin während der Stillzeit bei Frauen vor. Überempfindlichkeitsreaktionen wie Durchfall beim Säugling können nicht ausgeschlossen werden.

Daher sollten Claversal 4 g/60 g Klysmen während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt. Falls der Säugling Durchfall entwickelt, sollte das Stillen beendet werden.

Fertilität

Über den Einfluss von Claversal 4 g/60 g Klysmen auf die Humanfertilität liegen keine Daten vor.

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

Claversal 4 g/60 g Klysmen haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100 bis < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 |
| Sehr selten | < 1/10.000 |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 Nekrose (TEN), im Zusammenhang mit Mesalazin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Hinweise

Kaliummetabisulfit kann selten Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

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

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.

Symptome der Überdosierung
Bedingt durch die galenischen Eigenschaften von Claversal 4 g/60 g Klysmen und die substanzzspezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Mesalazin ist auch bei Anwendung hoher Dosen nicht mit Intoxikationserscheinungen zu rechnen. Mögliche Symptome einer Überdosierung umfassen Übelkeit, Erbrechen und Diarröh und Verstärkung der genannten Nebenwirkungen. 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 der Überdosierung

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 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 (Leukotrienen) B4 senken kann. Ferner wird die Möglichkeit der Inhibierung von Chemoattractans von Macrophagen und Neutrophilen diskutiert. Weiterhin fungiert es als Radikal-fänger 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 Technetium markierten Klysmen zeigen, verteilt sich das Klysmal 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 Plasmakonzentration nach rektaler Gabe von 4 g Mesalazin in Form von Klysmen betragen maximal 10 µg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

| Organklassensystem | Häufigkeit nach MedDRA-Konvention | | |
|--|--|---|--|
| | Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) | Nicht bekannt |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Medikamentenfieber | | Fatigue, Asthenie |
| Augenerkrankungen | Konjunktivitis | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Blutbildveränderungen (aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie) | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen, Schwindel | Periphere Neuropathie | Idiopathische intrakranielle Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4) |
| Herzerkrankungen | Myokarditis, Perikarditis | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brusraums und Mediastinums | | Allergische und fibrotische Lungenreaktionen (einschließlich Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus, Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Lungeninfiltrat, Pneumonitis) | Bronchiolitis, Bronchiolitis obliterans, Pneumonie, eosinophile Pneumonie, interstitielle Pneumonie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Abdominalschmerzen, Diarröhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen | Akute Pankreatitis, Pankolitis | |
| Erkrankungen der Nieren- und Harnwege | | Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akuter und chronischer interstitieller Nephritis und Niereninsuffizienz | Nephrolithiasis ¹ |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Allergische Hautreaktionen (einschließlich Pruritus, Exantheme und Urtikaria), Lichtempfindlichkeit ² | Alopezie | Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrose (TEN) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | Myalgie, Arthralgie, Lupus erythematoses-Syndrom | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Veränderungen der Leberfunktionsparameter (Anstieg der Transaminasen und Cholestaseparameter), Hepatitis, cholestatische Hepatitis | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane | | Oligospermie (reversibel) | |

¹ Nähere Informationen sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

² Lichtempfindlichkeit

Chronische Toxizität

Pathologische Veränderungen im Tierversuch stellten sich bei Verabreichung von erheblich überhöhten Dosen ein, wobei die in der Tiertoxikologie mit Salicylaten (Acetyl-salicylsäure) bekannten renalen Papillen Nekrosen 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.).

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.

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.

Lokale Verträglichkeit

Untersuchungen an Kaninchen nach 12 tägiger rektaler Applikation zeigten keine Unverträglichkeiten. Von Patienten wurden nach Anwendung von rektal zu verabreichenden Mesalazin-haltigen Darreichungsformen sehr selten lokale Irritationen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat ; Kaliummetabisulfit (Ph. Eur.) (entspricht max. 0,16 g SO₃²⁻); Carborer 934; Natriumedetat (Ph. Eur.); Kaliumacetat; Xanthangummi; Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die 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 Kunststofffaltenbalgflasche mit einer Schutzkappe.

Packungsgrößen:
OP 7: Klistierflaschen zu je 60 g Rektalsuspension [N 1]
OP 21: Klistierflaschen zu je 60 g Rektalsuspension [N 2]

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Heidenheimer Straße 55/1
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

40157.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. April 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



012484-61969-101