

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CLAVERSAL 500 mg maagsapresistente tabletten
CLAVERSAL 500 mg zetpillen
CLAVERSAL Foam 1g/dosis, schuim voor rectaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Maagsapresistente tabletten van 500 mg: Mesalazine 500 mg.
Zetpillen van 500 mg: Mesalazine 500 mg.
Schuim voor rectaal gebruik (1 g/dosis): Mesalazine 1 g.

Hulpstoffen met bekend effect:

Claversal maagsapresistente tabletten bevat natrium.

Claversal foam (schuim voor rectaal gebruik) bevat methyl- en propylparahydroxybenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten, zetpillen en schuim voor rectaal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Maagsapresistente tabletten

Symptomatische behandeling van opstoten van colitis ulcerosa en van de ziekte van Crohn.

Preventie van recidief van colitis ulcerosa.

Zetpillen en schuim voor rectaal gebruik

Symptomatische behandeling van opstoten van colitis ulcerosa, vooral bij lokalisering in het rectum en het sigmoid, en in het linker colon.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Maagsapresistente tabletten

De tabletten moeten vóór de maaltijd zonder kauwen ingenomen worden met een weinig vloeistof.

- Behandeling van de acute fase: (8 - 12 weken): 1 tablet van 500 mg 3 maal per dag ('s morgens, 's middags en 's avonds). Indien nodig mag deze orale dosering opgevoerd worden tot 2 tabletten van 500 mg 3 maal per dag.
- Voortzetting van de behandeling na verlichting van de symptomen van de acute fase en preventieve behandeling op lange termijn: 1 tablet van 500 mg 3 maal per dag.

Zetpillen

1 zetpil van 500 mg, 3 maal per dag.

Schuim voor rectaal gebruik

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1g (1 dosis) 1 of 2 maal per dag.

Bejaarden

Zelfde dosering als hierboven, maar Claversal mag niet worden gebruikt bij bejaarden met nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Claversal mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er bestaat enkel beperkte documentatie over de werking bij kinderen (van 6 – 18 jaar).

Maagsapresistente tabletten

Kinderen van 6 jaar en ouder

- Acute fase van de ziekte: dosis moet individueel worden bepaald, starten met 30-50 mg/kg/dag in verdeelde doses. Maximum dosis: 75 mg/kg/dag in verdeelde doses. De totale dosis mag 4 g/dag (maximum dosis bij volwassenen) niet overschrijden.
 - Onderhoudsbehandeling: dosis moet individueel worden bepaald, starten met 15-30 mg/kg/dag in verdeelde doses. De totale dosis mag 2 g/dag (aanbevolen dosis bij volwassenen) niet overschrijden.
- Algemeen wordt aanbevolen de helft van de dosis voor volwassenen aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg toe te dienen en de normale volwassenendosis aan kinderen met een lichaamsgewicht boven 40 kg.

Zetpillen en schuim voor rectaal gebruik

Er is weinig ervaring en slechts beperkte documentatie over de werking bij kinderen.

Nierinsufficiëntie

Het is tegenaangewezen Claversal te gebruiken in geval van nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Maagsapresistente tabletten:

De tabletten moeten vóór de maaltijd zonder kauwen ingenomen worden met een weinig vloeistof.

Schuim voor rectaal gebruik:

Zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- overgevoeligheid voor salicylaten,
- bij ernstige lever- of nierinsufficiëntie,
- bij actief maag- of duodenumulcus,
- bij kinderen onder de 2 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een abnormale neiging tot bloedingen. Bloedonderzoek (differentieel bloedbeeld, leverfunctie parameters zoals ALT of AST, serumcreatinine) en de status van de urinewegen (dip sticks) moeten voorafgaand aan en tijdens de behandeling worden vastgesteld, ter beoordeling van de behandelende arts. Als richtlijn worden follow-up testen aanbevolen 14 dagen na het begin van de behandeling en daarna nog 2 of 3 testen met een interval van 4 weken.

Als de resultaten binnen de normen liggen, zal verder elke 3 maanden, of vroeger indien de symptomatologie dat vereist, een controle uitgevoerd worden.

Wat betreft de nieren zijn te controleren: gehaltebepaling van het serumureum, creatinine en de urinaire sedimentatie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bij patiënten die aminosalicylzuur (mesalazine) chronisch toegediend krijgen, moet de serumcreatinine-spiegel worden bepaald, vóór aanvang van de behandeling en ook op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling, bv. om de 3 maanden. Iedere verhoging van de serumcreatinine-spiegel wijst mogelijkwijze op een nieraantasting door mesalazine.

Methemoglobine-waarden zouden moeten gevolgd worden.

Claversal mag niet gebruikt worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Patiënten met een functionele longfunctiestoornis, in het bijzonder astma, vereisen een strikte medische controle gedurende de behandeling met mesalazine.

Een behandeling met Claversal mag enkel gestart worden onder medische controle bij patiënten met een gekende hypergevoeligheid voor sulfasalazine. Indien verschijnselen van intolerantie zich voordoen (krampen, acute buikpijn, koorts, ernstige hoofdpijnen, huiduitslag) moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Claversal maagsapresistente tabletten bevat 47,74 mg natrium per tablet, overeenkomend met 2,387% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Claversal foam (schuim voor rectaal gebruik) bevat methyl- en propylparahydroxybenzooat: kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Pediatrische patiënten

Men zal vermijden deze specialiteiten aan baby's en jonge kinderen toe te dienen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van mesalazine met andere nefrotoxische agentia (bv. NSAIDs, azathioprine of intraveneuze immunoglobulines) kan het risico op nefrotoxische bijwerkingen verhogen.

5-Aminosalicylzuur kan de werking van hypoglykemiërende sulfamiden potentiëren.

Claversal tabletten mogen niet samen worden ingenomen met lactulose of andere preparaten die de pH van de stoelgang verlagen, en aldus de vrijzetting van mesalazine kunnen verhinderen.

Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met azathioprine of 6-mercaptopurine of thioguanine, moet men een eventuele verhoging van de myelosuppressieve effecten van azathioprine of 6-mercaptopurine of thioguanine rekening gehouden worden.

Er is een zwak bewijs dat mesalazine het anticoagulerende effect van warfarine kan verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / contraceptie bij mannen en vrouwen

Claversal kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat mesalazine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Mesalazine gebruikt tot 3g/dag is veilig gedurende zwangerschap, de veiligheid van hogere dosissen is onzeker.

Claversal kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Dierproeven op orale mesalazine tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Er zijn geen dierproeven met Claversal schuim voor rectaal gebruik uitgevoerd.

Borstvoeding

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Mesalazine/ metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doses van Claversal worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht. Claversal kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Als het kind diarree krijgt, dient de borstvoeding te worden gestaakt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Geen effecten op de rijvaardigheid en het bedienen van machines zijn waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

Frequentie volgens MedDRA

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Opgezette buik (Claversal schuim voor rectaal gebruik).

Soms: Anaal ongemak, irritatie op de toedieningsplaats, pijnlijke rectale tenesmus (Claversal, schuim voor rectaal gebruik).

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: Buikpijn, diarree, winderigheid, misselijkheid, braken, verlies van eetlust, verhoogde amylase.

Zeer zelden: Acute pancreatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Huiduitslag inclusief urticaria en erytheem.

Zelden: Fotosensitiviteit*.

Zeer zelden: Alopecia.

Hartaandoeningen

Zelden: Myo** - en pericarditis**.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Veranderingen in de leverfunctieparameters (verhoging van de transaminasen en cholestaseparameters), bilirubine, cirrhose, leverfalen, hepatitis**, cholestatische hepatitis.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: Vermindering van de nierfunctie, waaronder acute en chronische interstitiële nefritis** en nierinsufficiëntie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Allergische en fibrotische longreacties (inclusief dyspnoea, hoesten, bronchospasmen, alveolitis, pulmonaire eosinofilie, longinfiltratie, pneumonitis).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: Myalgie, artralgie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Overgevoeligheidsreacties zoals allergisch exantheem, drugs koorts, lupus erythematosus syndroom, pancolitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Afwijkingen van het bloedbeeld (anemie, aplastische anemie, agranulocytose, pancytopenie, neutropenie, leukopenie (inclusief granulocytopenie), trombocytopenie).

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: Hoofdpijn, duizeligheid.

Zeer zelden: Perifere neuropathie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: Oligospermie (omkeerbaar).

Opmerking:

Bijwerkingen waar een asterisk () bij staat:*

* Fotosensitiviteit: bij patiënten met reeds bestaande huidaandoeningen zoals atopische dermatitis en atopisch eczeem worden ernstigere reacties gemeld.

** Het mechanisme van door mesalazine veroorzaakte myo- en pericarditis, pancreatitis, nefritis en hepatitis is onbekend, maar het kan een allergische oorzaak hebben.

Bij chronisch gebruik van geneesmiddelen op basis van 5-aminosalicylzuur (mesalazine) werden zeer zeldzame gevallen van chronisch fibroserende interstitiële nefritis beschreven.

Zeldzame gevallen van verergering van colitis ulcerosa zijn gerapporteerd. De acute verslechtering van colitis ulcerosa wordt mogelijk veroorzaakt door een acuut intolerantiesyndroom dat zou kunnen berusten op een overgevoeligheidsreactie voor 5-aminosalicylzuur of voor salicylaten in het algemeen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen:

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein 40/ 40, B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Hoewel de studies over de subchronische toxiciteit van de 5-ASA bij de rat geen veranderingen hebben aangetoond noch op de klinische parameters, noch op biologische, hematologische of urinaire waarden bij concentraties tussen 30 à 200 mg 5-ASA / kg, is het bij accidentele intoxicatie aangeraden te waken over de nierfunctie en over de hematologische parameters. In dierstudies met doseringen die merklijk hoger liggen dan de doseringen die bij de mens gebruikt worden (factor 28), zijn tekens van nieraantasting opgetreden.

Er zijn zeldzame gegevens over overdosering bij mensen (bijv. voorgenomen zelfmoord met hoge orale doses mesalazine), zonder opgave van nier- of levertoxiciteit.

Er is geen specifiek antidotum en de behandeling bestaat uit maagspoeling en braken, en symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij inflammatoir darmlijden; ATC-code: A07EC02

Mesalazine (5-aminosalicylzuur of 5- ASA) is het actief metaboliet van sulfasalazine, en werd als zodanig met succes gebruikt bij chronische inflammatoire darmziekten. De anti-inflammatoire werkingwijze van mesalazine is nog niet gekend. In vitro studies hebben aangetoond dat 5-ASA de prostaglandinen- en

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

leucotriënsynthese inhibeert. Er werd een stijging aangetoond van de prostaglandinen-gehalten in het rectaal slijmvlies bij patiënten met colitis ulcerosa. Het feit dat krachtige inhibitoren van de prostaglandinensynthese, die geen effect hebben op de leucotriënsynthese, de evolutie van inflammatoire darmziekten niet beïnvloeden, wijst erop dat 5-ASA zijn werking zou kunnen uitoefenen door de biosynthese van de leucotriënen te inhiberen.

Maagsapresistente tabletten

5-ASA komt vrij ter hoogte van het ileum en het colon na desintegratie van de enterische omhulling. Dit maakt, naast een eventuele systemische werking, een lokale werking mogelijk van het 5-ASA ter hoogte van de ontstekingsplaats (ileum en proximaal colon).

De plasmagehaltes van 5-ASA stijgen 3 - 4 uur na orale toediening en bereiken een piek na ongeveer 5 uur.

Zetpillen

Na rectale toediening wordt het 5-ASA gedeeltelijk systemisch geabsorbeerd. De gemiddelde plasmaconcentraties van 5-ASA en van zijn belangrijkste metaboliet, N-acetyl-5-ASA, bedragen respectievelijk 0,10 en 0,50 µg/ml. De binding met de serumproteïnen bedraagt 43 % voor 5-ASA en 78 % voor N-acetyl-5-ASA.

Foam, schuim (aerosol-schuim) voor rectaal gebruik

Het aerosol-schuim werd ontwikkeld om mesalazine rechtstreeks op de plaats van inflammatie aan te brengen, met name in het rectum en colon. Met het schuim kan het geneesmiddel gemakkelijker worden opgehouden dan met een vloeibaar enema.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Maagsapresistente tabletten

Na toediening van een dagelijkse dosis van 3 x 500 mg wordt ongeveer 44 % van de dosis geabsorbeerd; de plasmaconcentraties van 5-ASA bereiken 0,8 - 4,9 µg/ml en die van de belangrijkste metaboliet acetyl-5-ASA, zijn 2 - 4 maal hoger; de plasma-halfwaardetijd van 5-ASA bedraagt ongeveer 1,4 uur.

De binding met de serumproteïnen bedraagt 43 % voor 5-ASA en 78 % voor acetyl-5-ASA. De eliminatie gebeurt voornamelijk in de vorm van acetyl-5-ASA langs de nieren.

Zetpillen

Ongeveer 13 % van de dosis wordt geëlimineerd via de urine en minder dan 1 % via de gal.

Foam, schuim (aerosol-schuim) voor rectaal gebruik

Na toediening van het aerosol-schuim wordt het 5-ASA in geringe mate geabsorbeerd. Men vindt 18% van de toegediende hoeveelheid terug in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierproeven op orale mesalazine tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Er zijn geen dierproeven met Claversal schuim voor rectaal gebruik uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maagsapresistente tabletten van 500 mg:

Excipienten: Anhydrisch natriumcarbonaat – Glycine – Polyvinylpyrrolidone – Microkristallijn Cellulose – Siliciumdioxide – Calciumstearaat – Natriumcarboxymethylcellulose.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Omhuiling: Hydroxypropylmethylcellulose - Eudragit L – Eudragit E – Talk – Titaandioxide – Geel IJzeroxide – Polyethyleenglycol.

Zetpillen van 500 mg: Semi-synthetische vaste glyceriden.

Schuim voor rectaal gebruik: Sorbitan mono-oleaat - Polysorbaat 20 – Emulgerende was– Anhydrisch colloidaal siliciumdioxide - Natrium metabisulfiet - Natrium edetaat - Methylparahydroxybenzoaat – Propylparahydroxybenzoaat - Dinatriumfosfaat -Natriumdiwaterstoffosfaat - Glycerol - Polyethyleenglycol 300 – Gezuiverd water - Propaan - iso-Butaan - n-Butaan.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Maagsapresistente tabletten van 500 mg: 3 jaar.

Zetpillen van 500 mg: 3 jaar.

Foam, schuim voor rectaal gebruik (1 g/dosis): 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C - 25°C) in de oorspronkelijke verpakking.

De zetpillen bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De vervaldatum stemt overeen met de laatste dag van de maand die op de verpakking gedrukt staat naast de letters "EXP" (maand/jaar).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oraal gebruik

Tabletten 500 mg: doosje met 20, 100 of 300 maagsapresistente tabletten.

Rectaal gebruik

- Zetpillen van 500 mg: doosje met 15, 60 of 120 suppositoria.
- Schuim voor rectaal gebruik, 1 g/dosis: verpakking van 1 multidoseringscontainer met 14 doses werkzaam product.

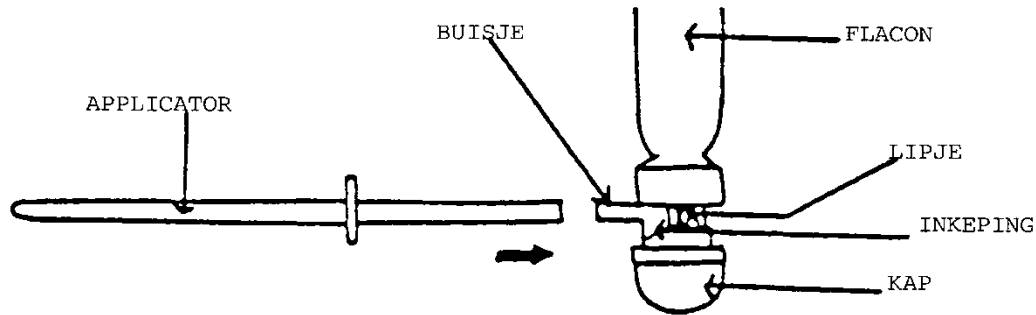
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

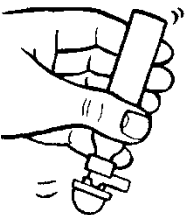
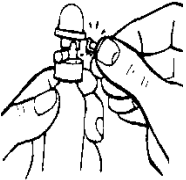
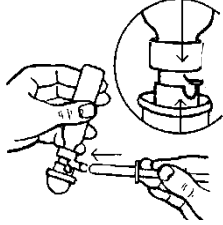
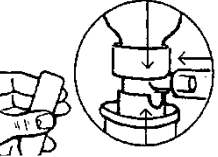
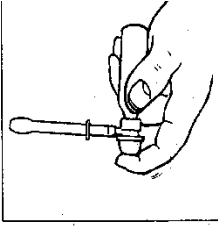
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

CLAVERSAL Foam, schuim voor rectaal gebruik

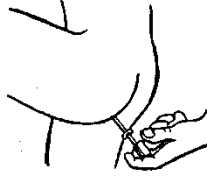
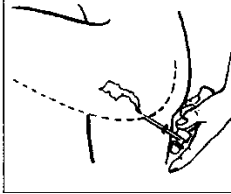
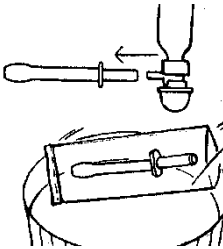
LEES AANDACHTIG DEZE AANWIJZINGEN VOORDAT U HET PRODUKT VOOR DE EERSTE MAAL GAAT GEBRUIKEN

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN



1	Schud krachtig de flacon gedurende ongeveer 5 seconden.	
2	Verwijder vóór de eerste inbrenging het veiligheidslipje, dat zich onder de kap bevindt.	
3	Schuif het buisje van de flacon zover als mogelijk in één van de soepele applicators die u in de verpakking vindt. Als het aanbrengen van de applicator op het buisje van de flacon niet zo best lukt, kunt u wat warm water over de basis van de applicator laten lopen, waardoor de kunststof soepeler wordt.	
4	Draai de kap totdat de uitgesneden inkeping onderaan de kap boven het buisje komt te zitten.	
5	Houd de flacon in de palm van uw hand, met het uiteinde van uw wijsvinger op de kap. Het product kan slechts worden aangebracht als u de flacon met de kap naar onder gericht houdt.	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

6	Zet één voet op een stoel en breng de applicator zachtjes in het rectum in. Dit gaat gemakkelijker indien u een glijmiddel op de punt van de applicator aanbrengt.	
7	Door één enkele keer de kap helemaal in te drukken, wordt één dosis van 1 g ingebracht. Laat de kap los en wacht 30 tot 60 seconden, zodat de foam zich helemaal in het rectum kan verspreiden. U mag de kap slechts éénmaal indrukken, anders overschrijdt u de aangewezen dosis.	
8	Trek de applicator uit het rectum en berg hem in één van de meegeleverde zakjes op. Gooi een applicator niet in de toiletten.	

BELANGRIJK: De flacon kan slechts 14 doses werkzaam product leveren. Na 14 toedieningen moet u een nieuwe flacon gebruiken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Truvion Healthcare N.V.
Walgoedstraat 12 A
B - 9140 Temse

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Maagsapresistente tabletten van 500 mg: BE213534.
Zetpillen van 500 mg : BE144882.
Foam, schuim voor rectaal gebruik (1 g/dosis) : BE169592.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Maagsapresistente tabletten van 500 mg: 13 juni 2000.

Zetpillen van 500 mg: 03 januari 1983.

Foam, schuim voor rectaal gebruik (1 g/dosis): 22 mei 1995.

Datum van laatste verlenging:

Maagsapresistente tabletten van 500 mg: 23 mei 2008.

Zetpillen van 500 mg: 12 augustus 2007.

Foam, schuim voor rectaal gebruik (1 g/dosis): 12 augustus 2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2019.

Datum van goedkeuring: 06/2019.