

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLAVERSAL 500 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

principio attivo: acido 5-aminosalicilico (mesalazina; 5-ASA) 500,0 mg

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Colite ulcerosa e morbo di Crohn

CLAVERSAL è indicato sia nel trattamento delle fasi attive della malattia, sia nella prevenzione delle recidive.

Nella fase attiva di grado severo, può essere consigliabile l'associazione con trattamento cortisonico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Salvo diversa prescrizione medica, si consigliano i seguenti dosaggi:

1 compressa 3 volte al giorno, da assumersi prima dei pasti con abbondante liquido. La posologia può essere aumentata sino a 8 compresse al giorno in pazienti con forme gravi.

La documentazione di efficacia nei bambini e adolescenti (6-18 anni) è limitata.

Bambini di età pari o superiore ai 6 anni:

- Fasi attive della malattia: la dose va adattata al singolo individuo, iniziando con 30-50 mg/kg/die in dosi frazionate. Dose massima: 75 mg/kg/die in dosi frazionate. La dose totale non deve eccedere 4 g al giorno (dose massima dell'adulto).
- Prevenzione delle recidive: la dose va adattata nel singolo individuo, iniziando con 15-30 mg/kg/die in dosi frazionate. La dose totale non deve eccedere 2 g al giorno (dose raccomandata dell'adulto).

Si raccomanda generalmente la metà della dose dell'adulto nei bambini con un peso corporeo fino a 40 kg e la dose normale dell'adulto in quelli di peso superiore a 40 kg.

4.3. Controindicazioni

CLAVERSAL non va somministrato in caso di ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti riportati al paragrafo 6.1. Non è altresì indicato in caso di

preesistenti ulcere gastriche o duodenali, ulcera peptica in fase attiva, grave compromissione della funzionalità epatica o renale o in caso di nefropatie gravi.

Il prodotto non va somministrato a pazienti con diatesi emorragica né a bambini di età inferiore ai 6 anni.

4.4. Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

Prima dell'inizio e nel corso del trattamento, a discrezione del medico curante, devono essere eseguiti test ematici [conta ematica differenziale (formula leucocitaria), parametri di funzionalità epatica quali ALT o AST, creatinina sierica] e test urinari (dispositivi dipstick). Come linea-guida vengono raccomandati un primo controllo dopo 14 giorni dall'inizio del trattamento e successivamente 2-3 valutazioni ad intervalli di 4 settimane.

Se i risultati rientrano nella normalità, le valutazioni di follow-up devono essere ripetute ogni 3 mesi. Se si manifestano ulteriori sintomi, gli stessi test devono essere eseguiti immediatamente.

Si raccomanda cautela nell'uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (considerato che l'acido 5-aminosalicilico viene principalmente eliminato tramite acetilazione e successiva escrezione urinaria), e in soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali, diuretici, cumarinici e corticosteroidi.

Evitare l'uso delle compresse nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

CLIVERSAL non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Nel caso in cui la funzionalità renale peggiori nel corso del trattamento, deve essere presa in considerazione la tossicità renale indotta da mesalazina. Il suo impiego deve essere evitato nei pazienti con conclamata insufficienza renale.

E' stata riportata nefrite interstiziale in seguito a trattamento con mesalazina. Pertanto i pazienti con funzione renale compromessa, riserva renale ridotta o i soggetti con rischio aumentato di sviluppare disfunzione renale in seguito all'uso di farmaci nefrotossici o altre condizioni patologiche concomitanti devono essere attentamente controllati per tutta la durata della terapia ed in particolare durante i primi mesi di trattamento. Il trattamento con mesalazina deve essere prontamente interrotto se la funzione renale subisce un significativo deterioramento. Si deve porre attenzione nell'assicurare una idratazione adeguata nei pazienti con funzione renale compromessa durante le riacutizzazioni della malattia infiammatoria intestinale.

Si raccomanda una valutazione della funzionalità renale per tutti i pazienti, prima di iniziare la terapia (con determinazione dei livelli di creatinina sierica). La funzionalità renale deve poi essere monitorata almeno due volte all'anno in corso di trattamento.

Il trattamento con mesalazina deve essere interrotto immediatamente in caso di deterioramento della funzione renale.

L'uso prolungato del prodotto può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

La mesalazina deve essere somministrata con cautela a pazienti con storia di ipersensibilità alla sulfasalazina; sebbene, in generale, le reazioni di ipersensibilità alla mesalazina sembrano essere meno frequenti di quelle osservate con sulfasalazina.

Pazienti con precedenti di reazioni avverse in seguito a trattamento con preparazioni contenenti sulfasalazina, devono essere mantenuti sotto stretta sorveglianza medica all'inizio di un ciclo di trattamento con Claversal. La terapia deve essere immediatamente sospesa nel caso in cui CLAVERSAL causi reazioni di intolleranza acuta come crampi addominali, dolore addominale acuto, diarrea con sangue, febbre, cefalea grave e rash.

La mesalazina non deve essere somministrata con lattulosio o preparazioni simili che abbassano il pH fecale e possono prevenire il rilascio di mesalazina.

Con CLAVERSAL compresse, in pazienti che hanno una digestione gastrica eccezionalmente lenta o sono portatori di una stenosi pilorica, si potrà talora avere una liberazione di mesalazina già nello stomaco con una conseguente irritazione gastrica ed una perdita di efficacia del farmaco.

Recidive della sintomatologia obiettiva e soggettiva possono verificarsi sia dopo la sospensione del trattamento con CLAVERSAL sia durante trattamento di mantenimento inadeguato.

I pazienti con malattia polmonare, in particolare con asma, devono essere controllati molto attentamente nel corso del trattamento con CLAVERSAL.

A seguito di trattamento con mesalazina, sono stati segnalati rari casi di discrasie ematiche gravi. Nel caso in cui il paziente sviluppasse emorragie di non chiara eziologia, ematomi, porpora, anemia, febbre oppure mal di gola, dovranno essere condotte indagini ematologiche. Nel caso di sospetto di discrasia ematica, il trattamento dovrà essere interrotto.

Sono stati segnalati casi di nefrolitiasi con l'uso di mesalazina, compresi calcoli con un contenuto di mesalazina del 100%. Si raccomanda di garantire un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento.

La mesalazina può causare una colorazione rosso-marrone delle urine dopo il contatto con candeggina a base di ipoclorito di sodio (es. in sanitari igienizzati con alcune candeggine contenenti ipoclorito di sodio).

Ipertensione intracranica idiopatica

Nei pazienti che assumono mesalazina è stata segnalata ipertensione intracranica idiopatica (pseudotumor cerebri). I pazienti devono essere avvertiti della presenza di segni e sintomi di ipertensione intracranica idiopatica, tra cui cefalea grave o ricorrente, disturbi visivi o tinnito. Se si verifica ipertensione intracranica idiopatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione della mesalazina.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCARs), inclusa la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). La mesalazina deve essere sospesa alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, quali eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Claversal contiene sodio

Questo medicinale contiene 46 mg di sodio per compressa equivalente al 2,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto."

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Evitare la somministrazione contemporanea di CLAVERSAL compresse e di lattulosio o altri farmaci che, abbassando il pH del colon, possono ostacolare il rilascio del principio attivo contenuto nelle compresse.

Può essere potenziato l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree.

Come con altri salicilati non si possono escludere interazioni con cumarinici, metotrexato, probenecid, sulfonpirazone, spironolattone, furosemide e rifampicina.

La mesalazina può ritardare l'escrezione di metotrexato.

La co-somministrazione con anticoagulanti cumarinici quale ad esempio warfarin, può determinare una diminuzione della attività anticoagulante. Il tempo di protrombina deve essere monitorato attentamente, se tale associazione non può essere evitata.

Esistono evidenze in vitro che la mesalazina sia un inibitore debole dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT), metabolizzante l'azatioprina.

In pazienti in terapia concomitante con azatioprina, o 6-mercaptopurina o tioguanina, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un incremento degli effetti mielosoppressivi di azatioprina, o 6-mercaptopurina o tioguanina.

Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di mesalazina ed agenti di cui è nota la tossicità renale, inclusi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) ed azatioprina, poiché questi farmaci possono aumentare il rischio di reazioni avverse a carico dei reni.

E' possibile il potenziamento di effetti indesiderati dei corticosteroidi a livello gastrico.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mesalazina in gravidanza sono in numero limitato.

Un numero ridotto di gravidanze esposte indica che non vi siano effetti avversi di mesalazina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Ad oggi, nessun altro dato epidemiologico rilevante risulta disponibile.

In un singolo caso, in seguito a somministrazione a lungo termine di dosi elevate di mesalazina (2-4g per via orale) durante la gravidanza, è stata riportata insufficienza renale nel neonato.

Studi sulla somministrazione orale di mesalazina nell'animale non indicano effetti nocivi diretti e indiretti rispetto alla gravidanza, allo sviluppo embrionico, al parto o allo sviluppo postnatale.

CLAVERSAL deve essere utilizzato durante la gravidanza solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. L'uso del prodotto andrà evitato nelle ultime settimane di gravidanza.

Allattamento

L'acido N-acetil-5-aminosalicilico e, in grado minore, mesalazina sono escreti nel latte materno. Al momento sono disponibili soltanto limitate esperienze in corso di allattamento. Nei bambini

non possono essere escluse reazioni di ipersensibilità come diarrea. Quindi, CLAVERSAL deve essere utilizzato durante l'allattamento solo nel caso in cui i potenziali benefici siano superiori ai possibili rischi. Se il neonato manifesta diarrea l'allattamento deve essere sospeso.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

CLAVERSAL non altera la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

molto comune	$\geq 1/10$
comune	$\geq 1/100, < 1/10$
non comune	$\geq 1/1000, < 1/100$
raro	$\geq 1/10000, < 1/1000$
molto raro	$\leq 1/10000$
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Conta ematica alterata (Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia) anemia aplastica, agranulocitosi, pancitopenia)
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità quali esantema allergico, febbre da farmaci, sindrome simil-lupoide, pancolite
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Sonnolenza, tremore
	Raro	Capogiro
	Molto raro	Neuropatia periferica
	Non nota	Ipertensione intracranica idiopatica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Pericardite, miocardite
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
	Non comune	Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro	Reazioni polmonari allergiche e fibrotiche (comprese dispnea, tosse, broncospasmo, alveolite, eosinofilia polmonare, infiltrazione al polmone, polmonite)
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune Raro Molto raro	Nausea, diarrea, distensione dell'addome Dolore addominale Flatulenza, vomito Pancreatite, Pancreatite acuta, esacerbazione dei sintomi della colite
Patologie epatobiliari	Molto raro	Epatite, epatite colestatica Anomalie transitorie dei test di funzionalità epatica (aumento dei valori di transaminasi e colestasi) Colelitiasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune Comune Raro Molto raro Non nota	Prurito Eruzione cutanea Fotosensibilità* Alopecia Angioedema, reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Molto raro Non nota	Compromissione della funzione renale compresa nefrite interstiziale acuta e cronica e insufficienza renale Nefrolitiasi*

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Oligospermia (reversibile)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non comune	Astenia, piressia Affaticamento. Edema della faccia.

* Nefrolitiasi

Vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni.

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) che includono la reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).

L'eventuale comparsa di reazioni di ipersensibilità comporta l'immediata interruzione del trattamento.

Come con altri salicilati sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse alterazioni a livello polmonare e cardiaco. Tali reazioni includono febbre, mialgia, artralgia, alveolite, miocardite e pericardite, sebbene queste reazioni siano anche state riportate come manifestazioni extra-intestinali della sottostante patologia intestinale.

* Fotosensibilità

Le reazioni più severe sono osservate in pazienti con condizioni cutanee preesistenti, quali dermatite atopica ed eczema atopico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

I dati relativi a casi di sovradosaggio sono rari (ad es. suicidio premeditato con assunzione per via orale di una dose elevata di mesalazina) e non indicano tossicità renale o epatica. Non è noto un antidoto specifico e il trattamento consiste nella lavanda gastrica/vomito indotto, unito ad un trattamento sintomatico e di supporto, incluso il monitoraggio della funzionalità renale. Non sono ipotizzabili casi di sovradosaggio a seguito di somministrazioni rettali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica : antiinfiammatori intestinali – acido aminosalicilico ed analoghi
Codice ATC : A07EC02

Meccanismo di azione

Il meccanismo di azione antiinfiammatorio della mesalazina è sconosciuto sebbene vi siano vari meccanismi possibili:

- inibizione della sintesi delle prostaglandine (tramite inibizione della cicloossigenasi) e conseguente riduzione delle prostaglandine mediatrici dell'infiammazione;
- inibizione della sintesi di leucotrieni chemiotattici (tramite inibizione della lipoossigenasi) e conseguente riduzione dell'infiammazione;
- inibizione della chemiotassi dei macrofagi e dei neutrofili nei tessuti infiammati;
- cattura di radicali liberi di ossigeno;
- in seguito a sostituzione di mesalazina con sulfasalazina in pazienti con colite ulcerosa è stato osservato un miglioramento nelle caratteristiche del liquido seminale ed un aumento del numero di gravidanze.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

In pazienti con morbo di Crohn o colite ulcerosa:

- dosi orali di 500 mg di mesalazina somministrata tre volte al giorno producono in media una concentrazione plasmatica allo stato stazionario di acido- 5-aminosalicilico ed acido acetil-5-amino salicilico (il suo maggior metabolita) rispettivamente intorno ai 0,7 e 1,2 mcg/ml.
- dosi orali di 250 mg di mesalazina somministrata tre volte al giorno producono una concentrazione plasmatica allo stato stazionario di acido- 5-aminosalicilico ed acido acetil-5-amino salicilico rispettivamente intorno ai 0,4 e 1,0 mcg/ml.

Il recupero urinario e fecale (44% e 35% della quantità somministrata, alle dosi più elevate) indicano che l'acido-5-aminosalicilico è disponibile sia per azione a livello locale che sistemico. In soggetti sani a digiuno, il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica al picco rispettivamente di 1,3 mcg/ml e 2,3 mcg/ml di acido- 5-aminosalicilico ed acido acetil-5-aminosalicilico è di oltre 6 ore.

Acetilazione dell'acido 5-aminosalicilico

Avviene nel fegato e nella parete del colon indipendentemente dallo stato di acetilatore. Il processo di acetilazione appare saturabile; tuttavia, a dosaggi terapeutici (250-500 mg) sia la massima concentrazione plasmatica, che l'AUC non presentano deviazioni dalla linearità allo stato stazionario.

Eliminazione

L'acido 5-aminosalicilico è eliminato per lo più come acido N-acetil-5-amino salicilico, sia nelle urine che nelle feci. Infatti, oltre il 90% del farmaco trovato nelle urine è sotto forma di metabolita.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nessuna informazione ulteriore.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio carbonato anidro; glicina; povidone; cellulosa microcristallina; caramellosa sodica; silice colloidale anidra; calcio stearato; copolimero dell'acido metacrilico; talco; titanio diossido; ferro ossido giallo (E 172); ferro ossido rosso (E 172); macrogol 6000; dibutilsebacato.

6.2. Incompatibilità

Nessun dato rilevante.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco in PVC/PVDC/alluminio.

Confezione:

50 compresse da 500 mg

6.6. Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLAVERSAL 500 mg compresse - 50 compresse rivestite

A.I.C.: 027308016

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2 Maggio 1989/maggio 2010

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2025