

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claversal 500 mg comprimidos gastrorresistentes

Claversal 500 mg supositorios

Claversal 1g espuma rectal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Claversal contiene 500 mg de mesalazina.

Cada supositorio de Claversal contiene 500 mg de mesalazina.

Cada aplicación (5 g de espuma) de Claversal espuma rectal contiene 1 g de mesalazina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Claversal 500 mg comprimidos gastrorresistentes:

Cada comprimido contiene 2,13 mmoles de sodio (49 mg)

Claversal espuma rectal:

Cada aplicación de Claversal espuma rectal contiene 0,68 g de glicerol (E-422), 0,011 g de parahidroxibenzoato de metilo (E-218), 0,002 g de parahidroxibenzoato de propilo (E-216) y 0,014 g de metabisulfito de sodio (E-223).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Claversal se presenta en forma de comprimidos gastrorresistentes, supositorios y espuma para administración rectal.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Claversal comprimidos está indicado en:

- Tratamiento de la fase aguda de la colitis ulcerosa leve a moderada.
- Tratamiento de mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa (incluyendo pacientes que no toleran la salazosulfapiridina).
- Tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Crohn y de mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn.

Claversal supositorios está indicado para:

- Tratamiento de la fase aguda de la colitis ulcerosa distal (proctitis y proctosigmoiditis) y para el tratamiento de mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa distal (proctitis y proctosigmoiditis).

Claversal espuma rectal está indicado para:

- Tratamiento de la colitis ulcerosa distal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Durante la fase inflamatoria aguda y en la terapia de mantenimiento a largo plazo, el paciente debe seguir rigurosamente el tratamiento establecido por el médico para asegurar el efecto terapéutico deseado.

La dosificación deberá ajustarse en función de la respuesta del paciente. Se recomienda la siguiente dosificación:

Adultos

Claversal 500 mg comprimidos

- Colitis ulcerosa (fase aguda): 1,5-3,0 g de mesalazina/día, en 3 tomas.
- Colitis ulcerosa (mantenimiento de la remisión): 1,5 g de mesalazina/día, en 3 tomas.
- Enfermedad de Crohn (fase aguda y de mantenimiento de la remisión): 1,5 g de mesalazina/día, en 3 tomas.

Claversal 500 mg supositorios

Un máximo de 3 supositorios al día, en 3 administraciones distintas, debiéndose administrar el último a la hora de acostarse.

Claversal 1g espuma rectal

En caso de afectación rectosigmoidea la dosis recomendada es de 1 g (1 aplicación) al día durante 4 a 6 semanas.

Si la enfermedad afecta al colon descendente, se recomienda 2 g (2 aplicaciones de 1 g) una vez al día durante 4 a 6 semanas.

Población de edad avanzada

La administración de Claversal en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución y siempre limitada a aquellos pacientes con la función renal normal.

Población pediátrica

Claversal no está recomendado para uso en niños menores de 5 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Claversal 500 mg comprimidos gastrorresistentes:

Los comprimidos deben administrarse antes de las comidas y deben ingerirse enteros con ayuda de líquido.

Claversal 500 mg supositorios:

Únicamente para administración rectal.

Claversal 1g espuma rectal:

Leer cuidadosamente las instrucciones antes de utilizar por primera vez Claversal espuma rectal.

- 1) Mezclar el contenido agitando energicamente durante cinco segundos aproximadamente.
- 2) Antes de la primera dosis, retirar la correa de seguridad de debajo de la cabeza dosificadora.
- 3) Conectar el aplicador firmemente al tubo de descarga del aerosol y alinear la muesca situada debajo de la cabeza dosificadora con el tubo de descarga.
- 4) Sostener el envase invertido en la palma de una mano con el índice sobre la cabeza dosificadora (el producto sólo se puede dispensar cuando el aerosol está invertido con la cabeza dosificadora hacia abajo).

- 5) La forma más sencilla de utilizar el aerosol es elevar un pie sobre una superficie firme como, por ejemplo, una silla o un taburete, e insertar el aplicador en el recto. Se puede aplicar una solución lubricante en el extremo del aplicador para mayor comodidad.
- 6) Para administrar una dosis, presionar completamente la cabeza dosificadora una vez y liberarla. Para administrar una segunda dosis, presionar y liberar la cabeza dosificadora de nuevo. Esperar al menos 15 segundos antes de retirar el aplicador.

Nota: el aerosol sólo funciona cuando se sostiene con la cabeza dosificadora hacia abajo.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos.
- Úlcera duodenal o gástrica.
- Diátesis hemorrágica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración de Claversal debe efectuarse con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Dado que el 5-ASA se elimina fundamentalmente mediante acetilación y posterior excreción urinaria, los pacientes con función renal alterada o insuficiencia renal deben ser vigilados estrechamente, por lo que es conveniente realizar pruebas de función hepática y renal antes de la instauración del tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad a sulfasalazina; si bien, en general, parece que las reacciones de hipersensibilidad a mesalazina son menos frecuentes que las observadas con sulfasalazina.
- No debe administrarse Claversal comprimidos concomitantemente con laxantes del tipo de la lactulosa o similares, ya que disminuye el pH de las heces y pueden impedir la liberación del principio activo.
- Se han notificado casos de nefrolitiasis con el uso de mesalazina, lo que incluye la aparición de cálculos con un contenido de mesalazina del 100%. Se recomienda garantizar una ingesta suficiente de líquidos durante el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes

- Claversal comprimidos contiene 2,13 mmoles (49 mg) de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Claversal espuma rectal puede producir un ligero efecto laxante porque contiene glicerol.
- Claversal espuma rectal puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo. Además puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En común con otros salicilatos, mesalazina puede:

- Potenciar el efecto de los anticoagulantes cumarínicos.

- Potenciar el efecto reductor de la glucemia de las sulfonilureas.
- Antagonizar los efectos uricosúricos de probenecid y sulfinpirona.
- Manifestar la toxicidad de los salicilatos a dosis más bajas de las habituales cuando se administra simultáneamente con furosemida debido a la competencia por los lugares de excreción renal.
- Disminuir el efecto natriurético de espironolactona.
- Mesalazina puede retrasar la excreción de metotrexato.
- Los laxantes del tipo lactulosa o similares pueden impedir la liberación de mesalazina desde el comprimido lo que reduciría su efecto (ver apartado 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Claversal durante el embarazo o la lactancia. Dado que mesalazina es un salicilato, Claversal no debería utilizarse durante el embarazo ni la lactancia, excepto si fuese claramente necesario.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay indicios de que Claversal tenga efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En ensayos clínicos realizados con el enema en espuma de mesalazina, los acontecimientos adversos más frecuentes (frecuencia > 5%) fueron tumefacción y dolor abdominal.

Se enumeran a continuación las reacciones adversas notificadas con mesalazina, clasificadas por órganos o sistemas y frecuencias de presentación. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

En raras ocasiones, se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal, diarrea, pancreatitis.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, neuropatía.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: enrojecimiento (incluyendo prurito y urticaria), irritación local, (formas rectales), fotosensibilidad*.

Con frecuencia no conocida se ha descrito la aparición de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos renales y urinarios: trastornos renales, nefritis intersticial aguda y crónica, insuficiencia renal. Con frecuencia no conocida: nefrolitiasis (véase la sección 4.4 si desea más información).

Trastornos hepatobiliares: elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, hepatitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad incluyendo cambios pulmonares y cardíacos: fiebre, mialgia, artralgia, alveolitis, miocarditis, pericarditis.

En muy raras ocasiones, se ha observado exacerbación de los síntomas de colitis.

*Fotosensibilidad

Se han notificado reacciones más graves en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes, como dermatitis atópica y eccema atópico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

Para las preparaciones rectales no se han notificado casos de sobredosis.

En caso de ingestión masiva de los comprimidos, el tratamiento consiste en lavado gástrico, inducción al vómito, junto con medidas sintomáticas y de apoyo. No existe antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Ácido aminosalicílico y similares, código ATC: A07EC02

Mesalazina es uno de los dos componentes de la sulfasalazina, siendo el otro la sulfapiridina. Mientras que la mesalazina es la fracción activa, la sulfapiridina es la responsable de la mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con sulfasalazina.

Mecanismo de acción

Aunque se desconoce el mecanismo de la acción antiinflamatoria del 5-ASA se esgrimen varias posibilidades:

- Inhibición de la síntesis de prostaglandinas (vía inhibición de la ciclooxigenasa), reduciendo la producción de prostaglandinas inflamatorias.
- Inhibición de la síntesis de leucotrienos quimiotácticos (vía inhibición de la lipooxigenasa), reduciendo por tanto la inflamación.
- Inhibición de la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos en el tejido inflamado.

Los datos más recientes sugieren que el 5-ASA es un antioxidante biológico y su actividad está basada en la captación de radicales libres del oxígeno. En esta actividad, el 5-ASA se diferencia de la sulfasalazina, sulfapiridina, N-acetil-5-ASA (Ac-5-ASA) y otros salicilatos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Administración oral. Tras la administración de dosis orales de 500 mg de mesalazina tres veces al día a pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario de 5-ASA y Ac-5-ASA (metabolito mayoritario) son de 0,7 µg/ml y 1,2 µg/ml, respectivamente. Los niveles máximos en plasma con las formas de liberación retardada se obtienen a las 5 horas de la ingesta. La recuperación (a la dosis más elevada) en orina (44%) y en heces (35%) indica que el 5-ASA está disponible para su acción local y sistémica. En sujetos sanos en ayunas, el pico de concentración plasmática de 1,3 µg/ml y 2,3 µg/ml de 5-ASA y Ac-5-ASA respectivamente, se obtuvo a las 6 horas de su administración.

Administración rectal de los supositorios. La administración tres veces al día de supositorios de 500 mg de mesalazina a pacientes con colitis ulcerosa, produce concentraciones plasmáticas constantes de 5-ASA y Ac-5-ASA de 0,10 µg/ml y 0,50 µg/ml, respectivamente. La disponibilidad sistémica, medida en base a la recuperación urinaria, representa un 13%. Se ha observado una disponibilidad sistémica baja, 10,8%, en individuos sanos a los que se había administrado supositorios de 500 mg de mesalazina.

Administración de la espuma rectal. Claversal espuma rectal está concebida para liberar mesalazina directamente en el lugar de la acción propuesto, es decir, colon y recto, siendo bajos los niveles de

exposición sistémica. Aproximadamente el 0,8% de la dosis administrada se elimina en la orina y el resto con las heces. Después de una administración rectal de 2 g las concentraciones plasmáticas medias para 5-ASA y Ac-5-ASA fueron de 1,3 µg/ml y 2,3 µg/ml respectivamente. La semivida de eliminación para la fracción absorbida de mesalazina es de unas 5 horas. Los estudios realizados demuestran que aproximadamente el 27% de la dosis de 2 g se había dispersado hasta el colon descendente 4 horas después de la administración rectal.

Acetilación

La acetilación de 5-ASA ocurre en el hígado y en la pared del colon, independientemente del estado del acetilador. Parece que el proceso de acetilación es saturable; sin embargo, a dosis terapéuticas (250-500 mg) ni la concentración plasmática máxima, ni el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo para 5-ASA mostraron ninguna desviación de la linealidad de la dosis en estado de equilibrio.

Eliminación

Tras la administración oral, el 5-ASA se elimina en un alto porcentaje como Ac-5-ASA, tanto en orina como en heces. De hecho más del 90% del fármaco detectado en la orina está en forma de metabolito. Después de la administración rectal, el 5-ASA se elimina principalmente inalterado en las heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Claversal 500 mg comprimidos:

Carbonato de sodio anhidro,
glicina,
povidona,
celulosa microcristalina,
carboximetilcelulosa de sodio,
óxido de silicio coloidal,
estearato de calcio,
copolímero del ácido metacrílico,
dibutylsebacato,
talco micronizado,
dióxido de titanio (E-171),
polietilenglicol 6000,
óxido de hierro amarillo (E-172),
óxido de hierro rojo (E-172),
alcohol isopropílico.

Claversal 500 mg supositorios:

Glicéridos semisintéticos sólidos.

Claversal espuma rectal:

Mono-oleato de sorbitano,
polisorbato 20,
cera emulsificante,
sílice coloidal anhidra,

metabisulfito de sodio (E-223),
edetato de disodio,
parahidroxibenzoato de metilo (E-218),
parahidroxibenzoato de propilo (E-216),
hidrógeno fosfato de sodio dodecahidrato,
dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato,
glicerol,
polietilenglicol 300,
agua purificada,
propano,
iso-butano
n-butano.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

Claversal 500 mg comprimidos: 4 años.
Claversal 500 mg supositorios: 3 años.
Claversal 1 g espuma rectal: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Claversal 500 mg comprimidos

No requiere condiciones especiales de conservación.

Claversal 500 mg supositorios

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Claversal 1 g espuma rectal

Conservar por debajo de 30°C. Claversal espuma rectal se presenta en un envase presurizado que contiene un propelente inflamable.

Mantener alejado de cualquier fuente de calor, llamas o cenizas incluidos cigarrillos.

Proteger de la luz solar directa y no destruir o quemar ni cuando esté vacío.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Claversal 500 mg comprimidos. Envase con 100 comprimidos recubiertos, oblongos (forma capsular) de color salmón.

Claversal 500 mg supositorios. Blister blanco de PVC/PE conteniendo 100 supositorios opacos de color beige.

Claversal 1g espuma rectal. Envase aerosol de una pieza cilíndrica, blanco, provisto de una válvula dosificadora de 5 ml.

Cada aerosol dispensa 14 aplicaciones. Se incluye una sobredosificación de aproximadamente 21% en el peso de llenado para asegurar que se libera adecuadamente la última aplicación.

El envase también incluye 14 aplicadores desechables y 14 bolsas de plástico desechables.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Claversal 1g espuma rectal

Separar el aplicador y desecharlo utilizando una de las bolsas de plástico que se acompañan.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FAES FARMA, S.A.
C/ Máximo Aguirre, 14
48940 - Leioa (Vizcaya)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Claversal 500 mg comprimidos: 58.101
Claversal 500 mg supositorios: 60.607
Claversal 1g espuma rectal: 61.335

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Claversal 500 mg comprimidos: 20-12-1988
Claversal 500 mg supositorios: 31-07-1995
Claversal 1g espuma rectal: 31-03-1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>