

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claversal 1 g comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Claversal contiene 1 gramo de mesalazina

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 4,26 mmoles de sodio (98 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Claversal se presenta en forma de comprimidos gastrorresistentes oblongos y de color naranja.

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).

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

- Colitis ulcerosa (fase aguda): 1,5 - 4 g de mesalazina/día, en una o varias tomas. La dosis de 4 g por día está recomendada para pacientes que no responden a dosis más bajas de mesalazina evaluando a las 8 semanas el efecto del tratamiento.
- Colitis ulcerosa (mantenimiento de la remisión): 1,5 - 3 g de mesalazina/día, en una o varias tomas. La dosis de 3 g /día está recomendada para pacientes que no responden a dosis más bajas de mesalazina, así como para pacientes que han requerido dosis elevadas para la inducción de la remisión.

Para ajustar la posología, existe una presentación con menor dosis: Claversal 500 mg comprimidos gastrorresistentes.

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

Vía oral

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de hipersensibilidad a los salicilatos.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

- Dado que el 5-ASA se elimina fundamentalmente mediante acetilación y posterior excreción urinaria, no se recomienda el uso de mesalazina en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con disfunción renal leve a moderada deben ser vigilados estrechamente, por lo que es conveniente realizar pruebas de función renal antes de la instauración del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Se debe interrumpir inmediatamente si hay evidencias de deterioro renal. En los pacientes que desarrollen una alteración renal durante el tratamiento se debe sospechar nefrotoxicidad inducida por la mesalazina.
- Se han notificado casos de aumentos en los niveles de enzimas hepáticas en pacientes que tomaban preparados con mesalazina. Se deben evaluar la función hepática antes y durante el tratamiento según criterio médico. Se recomienda precaución si se administra Claversal a pacientes con insuficiencia hepática.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad a sulfasalazina; en caso de reacciones de intolerancia agudas, tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, dolor de cabeza intenso y erupciones, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.
- Los pacientes con enfermedades pulmonares, en particular asma, deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con Claversal.
- Se han comunicado raramente reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (mio- y pericarditis). Se debe tener precaución al tratar con mesalazina a pacientes con afecciones que les predispongan a sufrir miocarditis o pericarditis. Si hay sospecha de reacción de hipersensibilidad cardíaca, no se debe volver a administrar productos que contengan mesalazina.
- En raras ocasiones se han notificado discrasias sanguíneas graves después del tratamiento con mesalazina. Deben realizarse investigaciones hematológicas si el paciente sufre hemorragias, hematomas, púrpura, anemia, fiebre o dolor faringolaríngeo de forma inexplicable. Debe interrumpirse el tratamiento con Claversal en caso de que haya sospecha de discrasia sanguínea (ver 4.5).

- 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 4,23 mmoles (98 mg) de sodio por comprimido, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En común con otros salicilatos, la mesalazina puede:

- Reducir la actividad anticoagulante de anticoagulantes derivados de la cumarina, como la warfarina.
- 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.
- Aumentar el riesgo de reacciones adversas renales con el uso concomitante de agentes nefrotóxicos conocidos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la azatioprina.
- Aumentar los efectos mielosupresores de azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina. Se recomienda precaución en pacientes tratados con azatioprina, 6-mercaptopurina o tioguanina y mesalazina ya que puede aumentar la posibilidad de que se produzcan discrasias sanguíneas. Se deben monitorizar regularmente los parámetros hematológicos (especialmente los leucocitos y trombocitos) sobre todo al inicio de tal combinación terapéutica.
- Disminuir el efecto natriurético de espirolactona.
- 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

La influencia de Claversal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas con mesalazina, ordenadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, neuropatía.

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

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

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 necrolisis 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).

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: www.notificaRAM.es.

4.9. 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

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 2,3µg/ml de 5-ASA y Ac-5-ASA respectivamente, se obtuvo a las 6 horas de su administración.

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 y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbonato de sodio anhidro,
glicina,
povidona,
celulosa microcristalina,
croscarmelosa sódica,
sílice coloidal anhidra,
estearato de calcio,
copolímero del ácido metacrílico-etilacrilato (1:1) (Eudragit L 30 D)®
copolímero del ácido metacrílico-metilmetacrilato (1:1) (Eudragit L 12.5 P)®
copolímero del ácido metacrílico-metilmetacrilato (1:2) (Eudragit S 12.5 P),®
dibutylsebacato,
talco,
dióxido de titanio (E-171),
polietilenglicol 6000,
óxido de hierro amarillo (E-172),
óxido de hierro rojo (E-172),
alcohol isopropílico.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Claversal 1 g se presenta en blísters de AquaBa® 130/AL que contienen 100 comprimidos gastroresistentes.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.
Máximo Aguirre, 14
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº registro: 83162

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

Mayo 2018

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/>