FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Claversal 1 g comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente de Claversal contiene 1 gramo de mesalazina

Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido gastrorresistente.
Claversal se presenta en forma de comprimidos gastrorresistentes oblongos 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.

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.

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

- Colitis ulcerosa (fase aguda): 1,5 - 4 g de mesalazina/día, una vez al día o en diferentes tomas. La dosis de 4 g se recomienda para los pacientes que no responden a dosis más bajas de mesalazina. El efecto del tratamiento debe ser evaluado a las 8 semanas después de su inicio.
- Colitis ulcerosa (mantenimiento): 1,5 - 3 g de mesalazina/día, una vez al día o en diferentes tomas. La dosis de 3 g /día se recomienda para pacientes que no responden a dosis más bajas de mesalazina y para aquellos pacientes que requirieron dosis más altas durante la fase aguda.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población de edad avanzada
No se han realizado estudios. 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
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la mesalazina en niños y adolescentes menores de 18 años. No administrar a niños menores de 5 años.

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 al ácido acetilsalicílico y sus derivados
- Deterioro grave de la función hepática y renal

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 la mesalazina, también conocida como ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), se elimina fundamentalmente mediante acetilación y posterior excreción urinaria, los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal deben ser vigilados estrechamente, por lo que es conveniente realizar pruebas de la función hepática y renal antes de la instauración del tratamiento y periódicamente durante el mismo. El tratamiento con Claversal debe suspenderse inmediatamente si hay evidencia de deterioro renal. En los pacientes que desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento, es posible que se sospeche de nefrotoxicidad inducida por la mesalazina.

- 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.

- Ha habido informes de aumentos de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes que toman medicamentos con mesalazina. La función hepática debe ser evaluada antes y durante el tratamiento de acuerdo con criterios médicos. Se recomienda precaución si se administra Claversal a pacientes con insuficiencia hepática (ver 4.3 Contraindicaciones).

- Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a sulfasalazina deben mantenerse bajo estrecha vigilancia médica. En caso de reacciones de intolerancia aguda, tales como calambres abdominales, dolor abdominal agudo, fiebre, cefalea severa y erupciones cutáneas, el tratamiento se debe suspender inmediatamente.

- Los pacientes con enfermedades pulmonares, particularmente asma, deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento.

- Rara vez se ha informado sobre reacciones de hipersensibilidad cardíaca inducidas por mesalazina (miocarditis y pericarditis). Se debe tener precaución al tratar con mesalazina a pacientes con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

condiciones que los predisponen a miocarditis o pericarditis. Si existe la sospecha de una reacción de hipersensibilidad cardíaca, no se deben volver a administrar productos que contengan mesalazina.

- En raras ocasiones se han reportado discrasias sanguíneas graves después del tratamiento con mesalazina. Se deben realizar investigaciones hematológicas si el paciente sufre hemorragias inexplicables, moretones, púrpura, anemia, fiebre o dolor faringolaríngeo. Debe interrumpirse el tratamiento con Claversal en caso de que haya sospecha de discrasia sanguínea (véanse las secciones 4.3 y 4.5).

- Se recomienda precaución al tratar a pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa.

- No debe administrarse Claversal comprimidos gastrorresistentes concomitantemente con laxantes de tipo lactulosa o similares, ya que reducen el pH de las heces y pueden impedir la liberación del principio activo.

- Los análisis de sangre (fórmula leucocitaria; pruebas de la función hepática como la ALT y la creatinina sérica) deben determinarse antes y durante el tratamiento, de acuerdo con la elección del médico tratante.

- Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento de mesalazina. La administración de mesalazina debe suspenderse ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como exantema cutáneo, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

- La mesalazina puede producir un cambio de color de la orina de color rojo-marrón tras el contacto con lejía de hipoclorito de sodio (por ejemplo, en los inodoros limpiados con ciertas lejías que contienen hipoclorito de sodio).

- Hipertensión intracraneal idiopática: se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben mesalazina. Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, incluyendo dolor de cabeza intenso o recurrente, alteraciones visuales o acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, debe considerarse la interrupción del tratamiento con mesalazina.

Advertencias sobre excipìentes

Este medicamento contiene 49 mg de sodio por comprimido gastrorresistente, equivalente al 2,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento (4g) equivale aproximadamente al 20% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Este medicamento tiene un elevado contenido en sodio por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas 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.
- Aumentar los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Antagonizar los efectos uricosúricos de probenecid y sulfinpirazona.
- Expresar la toxicidad de los salicilatos en dosis más bajas de lo habitual cuando se administra con furosemida debido a la competencia por los sitios 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 discrasias sanguíneas. Los parámetros hematológicos (especialmente los leucocitos y trombocitos) deben controlarse regularmente, especialmente al principio de esta combinación terapéutica.
- 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 gastrorresistente, lo que reduciría su efecto (ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

La mesalazina no debe ser utilizada durante el embarazo y lactancia, excepto cuando el médico considere que los beneficios potenciales del tratamiento superen los posibles riesgos. La afección subyacente en sí misma (Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)), puede aumentar los riesgos para el resultado del embarazo.

Embarazo

Se sabe que la mesalazina atraviesa la barrera placentaria y que su concentración en el plasma del cordón umbilical es inferior a la concentración en el plasma materno. El metabolito acetilmesalazina se encuentra en concentraciones similares en el cordón umbilical y el plasma materno. Los estudios con mesalazina oral en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario-fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de mesalazina en mujeres embarazadas. Los limitados datos publicados en humanos sobre mesalazina no muestran un incremento en la tasa general de malformaciones congénitas.

Algunos datos muestran un incremento en la tasa de partos prematuros, mortinatos y bajo peso al nacer. Sin embargo, estos resultados adversos del embarazo están también asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Se han reportado trastornos sanguíneos (leucopenia, trombocitopenia, anemia) en recién nacidos de madres en tratamiento con mesalazina.

En un solo caso, tras el uso prolongado de una dosis alta de mesalazina (2-4 g, vía oral) durante el embarazo, se reportó insuficiencia renal en el neonato.

Lactancia

La mesalazina se excreta en la leche materna. La concentración de mesalazina en leche materna es menor que en sangre materna, mientras que el metabolito acetilmesalazina aparece en concentración superior o similar. No se han llevado a cabo estudios controlados con mesalazina durante la lactancia.

Hasta la fecha solo se dispone de experiencia limitada durante la lactancia en mujeres, después de la aplicación oral.

No se pueden excluir reacciones de hipersensibilidad como diarrea. En caso de que el lactante experimente diarrea, se debe interrumpir la lactancia materna.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado efectos de la mesalazina sobre la fertilidad tanto femenina como masculina (ver sección 5.3).
No existen datos, o son limitados, sobre el efecto de la mesalazina sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se considera que la influencia de Claversal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla por sistemas de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 y <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 y <1/100), raras (≥1/10.000 y <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistemas de órganos	***Frecuencia de acuerdo con la convención MedDRA***		
	Raras (≥ 1/10.000 y < 1/1.000)	***Muy raras (<1/10.000)***	***De frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Recuento sanguíneo alterado (agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica)	
Trastornos del sistema inmune		Reacciones de hipersensibilidad como exantema alérgico, fiebre medicamentosa, síndrome de lupus eritematoso, pancolitis	
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea, mareo	Neuropatía periférica	Hipertensión intracraneal idiopática (ver sección 4.4)
Trastornos cardiacos	Miocarditis, pericarditis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Reacciones alérgicas pulmonares (disnea, tos, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, infiltración pulmonar, neumonitis)	
Trastornos gastrointestinales	Malestar, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, vómitos	Pancreatitis aguda. Empeoramiento de los síntomas de la colitis	
Trastornos hepatobiliares		Cambios en los parámetros de la función hepática (aumento de transaminasas y parámetros de colestasis), hepatitis, hepatitis colestásica	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fotosensibilidad*	Alopecia, eritema multiforme	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Síndrome de Stevens-Johnson

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			(SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia, artralgia	
Trastornos renales y urinarios		Nefritis intersticial, Insuficiencia renal, Síndrome nefrótico	Nefrolitiasis
Trastornos del sistema reproductor y mamarios		Oligospermia (reversible)	

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

**Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados a la administración de mesalazina (ver sección 4.4).

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

La mesalazina es un aminosalicilato, y los signos de toxicidad del salicilato incluyen tinnitus, vértigo, dolor de cabeza, confusión, somnolencia, edema pulmonar, deshidratación como resultado de la sudoración, diarrea y vómitos, hipoglucemia, hiperventilación, alteración del equilibrio electrolítico y del pH sanguíneo e hipertermia.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de mesalazina y el tratamiento es sintomático y de apoyo. El tratamiento convencional para la toxicidad por salicilato puede ser beneficioso en caso de sobredosis aguda. La hipoglucemia y el desequilibrio de líquidos y electrolitos deben ser corregidos mediante la administración de la terapia adecuada. Se debe mantener una función renal adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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.

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.

Metabolismo o Biotransformación

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados de la experimentación preclínica, basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad, carcinogenicidad o toxicidad sobre la reproducción, no revelaron riesgos especiales para el ser humano.
Se ha observado toxicidad renal en estudios de toxicidad a dosis repetidas con la administración de dosis elevadas de mesalazina. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Carbonato de sodio anhidro,
glicina,
povidona,
celulosa microcristalina,
croscarmelosa sódica,
sílice coloidal anhidra,
estearato de calcio.

Recubrimiento:
copolímero del ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión al 30%,
copolímero del ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

copolímero ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:2),
dibutilsebacato,
povidona,
talco,
dióxido de titanio (E-171),
macrogol,
óxido de hierro amarillo (E-172),
óxido de hierro rojo (E-172),
alcohol isopropílico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 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 contenidos en envases de 100 comprimidos gastrorresistentes.

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.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº registro: 83.162

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

Mayo 2018.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025

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/.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios