



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLIPPER 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di beclometasone dipropionato

Eccipiente: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti a rilascio prolungato.

Compresse rivestite, di forma rotonda e convessa, di colore bianco avorio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di entità lieve o moderata come trattamento aggiuntivo alla terapia con mesalazina (5-ASA), in pazienti che non rispondono in fase attiva alla mesalazina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti. Una compressa di CLIPPER 5 mg al giorno, da assumere al mattino prima o dopo una colazione leggera. Sono consigliati cicli di trattamento non superiori a 4 settimane.

Anziani. Non sono necessari aggiustamenti posologici. Tuttavia l'esperienza di CLIPPER compresse nei pazienti anziani è limitata. **Bambini.** Non c'è esperienza sull'uso di CLIPPER compresse nei bambini. CLIPPER compresse non è raccomandato nei bambini.

Modo di somministrazione. Le compresse vanno ingerite intere, senza frizionarle né masticarle, con un pò d'acqua.

4.3 Controindicazioni

CLIPPER 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato è controindicato nei pazienti con: - Ipersensibilità al beclometasone dipropionato o ad uno qualsiasi degli eccipienti. - Infezioni tubercolari, fungine e virali locali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dal momento che non vi sono informazioni su pazienti con grave compromissione epatica, il trattamento di questi pazienti con CLIPPER compresse non è raccomandato. Non vi sono informazioni in riguardanti l'impiego in pazienti con insufficienza epatica o renale, tali pazienti devono pertanto essere trattati con cautela. Usare cautela nei pazienti con tubercolosi, diabete mellito, ulcera gastroduodenale, ipertensione arteriosa grave, osteoporosi, iposurrenalismo, glaucoma e cataratta. In caso di infezione intestinale preesistente o sopraggiunta in corso di trattamento, va immediatamente instaurata una adeguata antibiotico-terapia. Non vi sono informazioni sulla sicurezza clinica di trattamenti di durata superiore a 4 settimane, per cui l'uso del medicinale per trattamenti di maggior durata non è raccomandato. Dopo 4 settimane di trattamento è stata osservata una riduzione dei livelli plasmatici di corticosteroidi con una frequenza fino al 25% dei pazienti trattati con CLIPPER compresse 5 mg/die. Questa percentuale è molto inferiore rispetto a quella osservata in pazienti trattati con corticosteroidi sistemici orali, come prednisolone alla dose di 40 mg/die; questi ultimi presentano livelli di cortisolo plasmatico al di sotto del normale range (76% dei pazienti dopo 8 settimane di trattamento, dati pubblicati). Questo è dovuto alla ridotta biodisponibilità sistemica del metabolita attivo B-17 monoproprionato dopo somministrazione di CLIPPER compresse 5 mg/die, che è circa il 20% rispetto a quella della somministrazione endovenosa. L'effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si può considerare transitorio e dopo la sospensione del trattamento ci si aspetta un completo ripristino di tale funzionalità; tuttavia, per la mancanza di dati di follow-up dopo il normale periodo di trattamento, si raccomanda una attenta supervisione dei sintomi clinici dei pazienti. In caso di trattamento prolungato, potrebbero manifestarsi eventi avversi correlati alla soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati). La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene può ridurre la risposta allo stress. Nei casi in cui i pazienti siano sottoposti ad interventi chirurgici o ad altre situazioni di stress, si consiglia una terapia supplementare con glucocorticoidi. Il medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale. I pazienti e/o le persone che se ne prendono cura dovrebbero essere avvertiti delle possibili gravi reazioni avverse di tipo psichiatrico che potrebbero insorgere in seguito all'assunzione di steroidi a livello sistemico (vedere par. 4.8 Effetti indesiderati). I sintomi generalmente insorgono dopo pochi giorni o settimane dall'inizio del trattamento. I rischi possono essere più alti con dosi/esposizione sistemica elevate (vedere par. 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione), sebbene i livelli di dose impiegati non consentono di prevedere l'insorgenza, il tipo, la gravità o la durata delle reazioni. Molte reazioni avverse scompaiono dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento, sebbene possa essere necessario un trattamento specifico. I pazienti/le persone che se

ne prendono cura devono essere incoraggiati a consultare il medico qualora insorgano sintomi psichiatrici preoccupanti, specialmente se si sospetta uno stato di depressione o idea suicida. I pazienti/le persone che se ne prendono cura devono essere avvertiti di possibili disturbi psichiatrici che potrebbero insorgere sia durante che immediatamente dopo la riduzione del dosaggio/interruzione del trattamento con steroidi sistemici, sebbene tali reazioni siano state segnalate raramente. Si deve fare particolare attenzione quando si prende in considerazione l'uso di corticosteroidi con effetti sistemici in pazienti che soffrono o hanno sofferto di disturbi affettivi gravi, o con precedenti di tali disturbi nei parenti di primo grado, tra i quali depressione, patologia maniaco-depressiva e pregresse psicosi da steroidi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con CLIPPER compresse.

Dal momento che il beclometasone dipropionato viene metabolizzato molto rapidamente tramite le esterasi senza coinvolgimento del citocromo P450, è improbabile un'interazione metabolica con farmaci che inibiscono l'isoenzima del citocromo P450. In alcuni studi clinici, CLIPPER compresse è stato associato al trattamento orale o rettale con mesalazina. Anche se non sono state studiate specifiche interazioni farmacodinamiche, gli studi clinici non hanno evidenziato alcun incremento di gravità di eventi avversi dovuto all'associazione di BDP con medicinali a base di mesalazina. Inoltre, in accordo con il differente comportamento farmacocinetico dei due farmaci, non si dovrebbero verificare interazioni metaboliche.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza. I dati su un numero elevato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti indesiderati di beclometasone dipropionato 1 mg/die (per inalazione) sulla gravidanza o sulla salute del neonato. Ad oggi non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo relativi alla somministrazione orale di 5 mg di beclometasone dipropionato. Elevate dosi di corticosteroidi sistemici per lunghi periodi possono causare un ritardo nell'accrescimento intrauterino. Studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere par. 5.3). CLIPPER compresse non deve essere usato in gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Si deve monitorare la crescita fetale. **Allattamento.** Non è noto se il beclometasone dipropionato sia escreto nel latte materno. Mancando tali informazioni la somministrazione di CLIPPER compresse durante l'allattamento non è raccomandato, a meno che non sia strettamente indicato e dopo attenta valutazione del rischio/beneficio.

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

CLIPPER non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

È stato segnalato con i corticosteroidi sistemici un largo spettro di reazioni psichiatriche, inclusi disturbi affettivi (quali umore irritabile, euforico, depresso e labile, pensieri suicidi), reazioni psicotiche (quali mania, delusioni, allucinazioni e peggioramento della schizofrenia), disturbi comportamentali, irritabilità, ansia, disturbi del sonno e disfunzioni cognitive (quali stati di confusione e amnesia). Si tratta di reazioni comuni che possono manifestarsi sia negli adulti che nei bambini. Negli adulti la frequenza di reazioni gravi è stata valutata pari al 5-6 %. Sono stati segnalati effetti psicologici dopo l'interruzione del trattamento con corticosteroidi; la frequenza è sconosciuta. Le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici in pazienti trattati con 5 mg di CLIPPER compresse sono state tutte di intensità lieve o moderata e tutte non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	EFFETTO INDESIDERATO
Disturbi psichiatrici	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza
Patologie gastrointestinali	Nausea, stipsi, dolori addominali
Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Sindrome influenzale, febbre

Durante le sperimentazioni cliniche eseguite con CLIPPER 5 mg compresse, è stata osservata una riduzione del livello di cortisolo plasmatico alla fine delle 4 settimane di trattamento con una frequenza fino al 25% dei pazienti; tuttavia, non sono stati segnalati sintomi clinici associati alla soppressione surrenale. Tuttavia, bisogna tenere presente che potrebbero verificarsi rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) eventi avversi sistemici, in particolare modo dopo somministrazione di alte dosi per lunghi periodi. Questi potrebbero includere:

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	EFFETTO INDESIDERATO
Infezioni e infestazioni	Candidosi del cavo orofaringeo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia, monocitopenia, granulocitosi
Patologie endocrine	Soppressione surrenale, facies lunare
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Obesità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, ipertensione intracranica benigna
Patologie dell'occhio	Cataratta e glaucoma
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rosacea
Patologie dell'apparato muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Osteoporosi

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. Tuttavia, in caso di assunzione acuta o cronica di una quantità superiore alla dose terapeutica, devono essere messe in atto le seguenti misure:

Acuto. L'ingestione del medicinale a dosi superiori a quella raccomandata può provocare la temporanea soppressione della funzionalità surrenalica. Non sono necessari interventi d'urgenza.

Cronico. È consigliato il monitoraggio della funzionalità surrenalica. Il trattamento dovrebbe essere continuato ad una dose sufficiente e non superiore ad ottenere il controllo della colite ulcerosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi per uso locale

Codice ATC: A07EA07

CLIPPER compresse contiene beclometasone dipropionato (BDP), un profarmaco con debole affinità di legame per il recettore dei glucocorticoidi. BDP è idrolizzato dalle esterasi a metabolita attivo, beclometasone-17-monopropionato (B-17-MP), dotato di una elevata attività antinfiammatoria topica, circa 30 volte più potente del BDP. Uno studio scintigrafico in volontari sani con CLIPPER ha dimostrato che le compresse si mantengono integre nel lume gastrico. Nell'intestino tenue le compresse restano integre per un periodo di tempo considerevole (57-118 min.), prima di mostrare segni iniziali di disaggregazione. Il nucleo delle compresse a rilascio prolungato viene eroso gradualmente, con raggiungimento di una completa disaggregazione entro 4-5 ore nel colon prossimale e nell'intestino tenue. Gli effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sono stati valutati in quattro studi clinici ed in uno studio di farmacologia clinica condotto su pazienti con colite ulcerosa. Anche se il livello di cortisolo sierico al mattino risultava influenzato dalla somministrazione di CLIPPER compresse, che ha portato alla soppressione del livello endogeno di cortisolo alla fine del trattamento con una frequenza fino ad un massimo del 25% dei pazienti, non sono state segnalate reazioni avverse correlate ai corticosteroidi durante il limitato periodo di trattamento degli studi clinici. Dal momento che la durata della terapia con CLIPPER compresse non è superiore alle 4 settimane, l'effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si può considerare transitorio e ci si aspetta che tale funzionalità sia completamente ripristinata dopo la sospensione del medicinale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

BDP è idrolizzato molto rapidamente a metabolita attivo (B-17-MP) per azione delle esterasi, localizzate principalmente nel fegato e nei tessuti polmonari. Nel siero umano e nel succo intestinale il B-17-MP si forma probabilmente per azione della pancreatina. Si formano anche metaboliti minori inattivi, beclometasone-21-monopropionato (B-21-MP) e beclometasone (BOH). L'idrolisi di BDP nei fluidi intestinali è stata confermata da uno studio che aveva lo scopo di determinare la quantità di BDP e dei suoi metaboliti negli efflussi ileostomici di pazienti sottoposti a ileostomia terminale. Quando somministrato per via endovenosa il BDP e il B-17-MP sono stati caratterizzati da elevata clearance plasmatica (150 e 120 l/ora rispettivamente), con un piccolo volume di distribuzione allo stato stazionario per BDP (20 l) ed una più elevata distribuzione tissutale per B-17-MP (424 l). Le emivite di eliminazione terminali sono risultate di 0,5 ore e 2,7 ore per BDP e B-17-MP, rispettivamente. Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato.

L'escrezione renale di BDP e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del BDP, soprattutto sotto forma di metaboliti polari. La farmacocinetica di BDP e del suo metabolita attivo B-17-MP è stata valutata in pazienti con colite ulcerosa dopo dose singola e ripetuta di CLIPPER. I livelli di BDP sono risultati sempre al di sotto del limite di rilevabilità (<20 µg/ml). La massima concentrazione plasmatica di B-17-MP, ottenuta dopo 2 settimane di trattamento con CLIPPER 5 mg una volta al giorno, è stata simile (circa 1 ng/ml) alla C_{max} osservata con 1 mg di BDP somministrato per inalazione. La biodisponibilità sistemica di B-17-MP in confronto ad una dose endovenosa è stata del 20%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità cronica con beclometasone dipropionato hanno determinato i tipici effetti dose-dipendenti propri dei glucocorticoidi. Il beclometasone dipropionato non è genotossico e non ha dato segni di cancerogenicità nei ratti.

Studi di tossicità riproduttiva negli animali hanno rivelato effetti teratogeni ed embriofetali in topi e conigli ed un'umentata frequenza di aborti e ritardi nella crescita uterina nelle scimmie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Ipomellosa

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Macrogol 4000

Copolimero metilmetacrilato dell'acido metacrilico (1:1)

Titanio biossido (E171)

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezionamento primario: blister in PVC/PVDC/Al/PVDC. Confezionamento secondario: scatola in cartoncino stampato.

Confezione da 10 e 30 compresse da 5 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A. - Via Palermo, 26/A - PARMA.

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLIPPER 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato 10 compresse da 5 mg: 029136025.

CLIPPER 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato 30 compresse da 5 mg: 029136037.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

4 agosto 2000.

10. DATA DI REVISIONE TESTO

Giugno 2012.

Clipper 5 mg 30 compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

Prezzo al pubblico: 80,19 €.

Classe A.