

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:**

CLIPPER 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene:

Principio Attivo: beclometasone dipropionato 5 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 47,3 mg

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.

##### ***Popolazione pediatrica***

Non c'è esperienza sull'usodi CLIPPER compresse nella popolazione pediatrica. CLIPPER compresse non è raccomandato nei bambini.

##### **Modo di somministrazione**

Le compresse vanno ingerite intere con un po' d'acqua.

Le compresse non devono essere né frazionate né masticate.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- 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 monopropionato 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 totale 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.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### **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, beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti.

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 Fertilità, 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 durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con beclometasone dipropionato, 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. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Mancando tali informazioni, la somministrazione di CLIPPER compresse durante l'allattamento non è raccomandata se non strettamente necessario 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 non è conosciuta.

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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

#### *CLASSE SISTEMICA ORGANICA*

#### *EFFETTO INDESIDERATO*

*Disturbi psichiatrici*

*Ansia*

*Patologie del sistema nervoso*

*Cefalea, sonnolenza*

*Patologie gastrointestinali*

*Nausea, costipazione, dolore addominale*

*Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

*Spasmi muscolari*

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

*Menorragia*

*Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione*

*Sindrome influenzale, piressia*

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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) eventi avversi sistemici, in particolar modo dopo somministrazione di alte dosi per lunghi periodi. Questi potrebbero includere:

<i>CLASSE SISTEMICA ORGANICA</i>	<i>EFFETTO INDESIDERATO</i>
<i>Infezioni e infestazioni</i>	<i>Candidiasi orofaringea</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Linfocitopenia, monocitopenia, granulocitosi</i>
<i>Patologie endocrine</i>	<i>Soppressione surrenale, facies lunare</i>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Obesità</i>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Cefalea, ipertensione endocranica benigna</i>
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>Cataratta, glaucoma</i>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Rosacea</i>
<i>Patologie dell'apparato muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>	<i>Osteoporosi</i>

Reazioni avverse con frequenza **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

<i>CLASSE SISTEMICA ORGANICA</i>	<i>EFFETTO INDESIDERATO</i>
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)</i>
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Singhiozzo</i>

#### 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.”.

#### **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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi per uso locale**

Codice ATC: A07EA07

#### **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici**

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.

### **Efficacia e sicurezza clinica**

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'aumentata frequenza di aborti e ritardi nella crescita uterina nelle scimmie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ***Nucleo della compressa***

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

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 - Italia

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONE 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/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 4 agosto 2000

**10. DATA DI REVISIONE TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

**CLIPPER 3 mg/60 ml sospensione rettale**

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un contenitore monodose da 60 ml contiene:

Principio attivo: beclometasone dipropionato      3 mg

Eccipienti con effetti noti:

metilparaidrossibenzoato	108 mg
propilparaidrossibenzoato	18 mg
alcol cetostearilico	78 mg
alcol benzilico	300 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione rettale.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della colite ulcerosa distale, in particolare rettocolite e proctosigmoidite, in fase attiva di entità media o moderata.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

Un contenitore monodose di CLIPPER da 3 mg al giorno, alla sera al momento di coricarsi. Sono consigliati cicli di trattamento di 3-4 settimane.

##### **Modo di somministrazione - Istruzione per l'uso del contenitore monodose**

Agitare il contenitore prima dell'uso. Per rendere disponibile il medicinale premere sulla punta del cappuccio copricannula prima di toglierlo. Togliere il cappuccio copricannula. Assumere la posizione migliore per l'applicazione, coricati sul fianco sinistro, la gamba sinistra estesa e la gamba destra leggermente piegata; introdurre delicatamente la cannula nel retto e comprimere poco alla volta il contenitore.

Ad applicazione ultimata, estrarre la cannula e successivamente gettare il contenitore e la cannula. Mantenere la stessa posizione per almeno 30 minuti per assicurare una buona distribuzione della sospensione nell'intestino.

La sospensione rettale va trattenuta per almeno 8 ore.

La risposta terapeutica è ottimale quando l'applicazione è effettuata dopo evacuazione dell'intestino

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni tubercolari, fungine e virali locali.
- perforazioni, ostruzioni, ascessi a livello locale.
- peritoniti.
- primo trimestre di gravidanza.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non vi sono informazioni sulla sicurezza di impiego per uso prolungato nella insufficienza epatica e renale gravi, diabete mellito, ulcera gastroduodenale, ipertensione arteriosa grave, osteoporosi, iposurrenalismo, secondo e terzo trimestre di gravidanza e allattamento.

In caso di infezione intestinale preesistente o sopraggiunta in corso di trattamento, va immediatamente instaurata una adeguata antibiotico-terapia.

Nonostante non siano stati segnalati effetti sistemici, si consiglia in caso di trattamenti prolungati il controllo della funzionalità corticosurrenalica.

CLIPPER sospensione rettale contiene paraidrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

CLIPPER sospensione rettale contiene alcool cetostearilico che può causare reazioni sulla pelle localizzate (es. dermatite da contatto).

CLIPPER sospensione rettale contiene 300 mg di alcool benzilico per dose (clisma), che può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### Popolazione pediatrica

Non vi sono informazioni sull'uso del beclometasone dipropionato per via rettale nell'infanzia.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non si conoscono fenomeni di interazione con la terapia rettale di beclometasone dipropionato. CLIPPER sospensione rettale, a giudizio del medico, può essere associato a trattamento orale o rettale con mesalazina.

Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Il medicinale non va somministrato nel primo trimestre di gravidanza e va impiegato sotto stretto controllo medico nei periodi successivi, dopo attenta valutazione del rischio/beneficio.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza è definita sulla base della seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Non nota	Bruciore rettale, incontinenza intestinale

Nel corso degli studi clinici condotti con CLIPPER non si sono manifestati effetti indesiderati di tipo sistemico, neppure dopo trattamento prolungato.

#### 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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non si conoscono casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antinfiammatorio intestinale ad azione locale.

Codice ATC: A07EA07

CLIPPER sospensione rettale contiene beclometasone dipropionato, un potente corticosteroide ad azione topica. Si tratta di un preparato di elezione nel trattamento locale della colite ulcerosa distale. Il farmaco infatti, opportunamente veicolato, è in grado di raggiungere, per progressione retrograda, la mucosa intestinale interessata al processo patologico, esercitando a livello locale la propria attività antiinfiammatoria.

Nella colite sperimentale da acido trinitrobenzensulfonico, nel ratto, CLIPPER somministrato per via rettale per due settimane ha presentato una significativa attività antiinfiammatoria.

Risultati analoghi sono stati ottenuti in un altro modello sperimentale, quello della colite da dinitroclorobenzene, nel coniglio, in cui il trattamento con CLIPPER per via rettale, per una settimana, ha determinato significativa riduzione dello stato infiammatorio e delle ulcerazioni della mucosa.

Negli studi clinici, la terapia con CLIPPER sospensione rettale ha determinato un netto miglioramento della sintomatologia clinica, con attenuazione o completa regressione dei sintomi e segni clinici tipici della colite ulcerosa (dolori addominali, frequenza delle evacuazioni, alterata consistenza delle feci, sangue e muco nelle feci, tenesmo) e parallelo miglioramento o normalizzazione dei reperti endoscopico ed istologico. La tollerabilità di CLIPPER è risultata molto buona, con completa assenza di effetti sistemici; non è stata osservata interferenza sull'asse ipotalamo-ipofisi surrenalico, neppure in seguito a trattamenti prolungati.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

CLIPPER sospensione rettale ha un effetto esclusivamente topico, a livello della mucosa intestinale. Studi specifici di assorbimento nel volontario sano e nel paziente, alle dosi previste in terapia, non hanno evidenziato presenza del farmaco o di suoi metaboliti nel plasma o nelle urine.

Uno studio effettuato con tecnica scintigrafica ha dimostrato che CLIPPER è in grado di raggiungere, per progressione retrograda, i siti infiammati della mucosa intestinale, con la massima diffusione tra la prima e la seconda ora dalla somministrazione.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tossicità acuta per via rettale: nessun segno di tossicità locale o sistemica si è manifestato a dosi fino a 50 mg/Kg nel ratto e 40 mg/Kg nel coniglio.

Tossicità cronica: CLIPPER somministrato nel cane, per via rettale, per 26 settimane, è risultato ben tollerato fino a 1 mg/Kg/die (pari a 20 volte la dose terapeutica/Kg/die nell'uomo); per via orale, nella stessa specie animale, il farmaco è risultato ben tollerato fino a 0,5 mg/Kg/die.

La tollerabilità rettale è risultata eccellente.

Beclometasone dipropionato non ha effetti sulla fertilità nè sul comportamento riproduttivo. Non è mutageno.

### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato bibasico biidrato, alcool benzilico, gomma xantan, sodio cloruro, potassio fosfato monobasico, metilparaidrossibenzoato, alcool cetostearilico, polisorbato 20, propilparaidrossibenzoato, sorbitan monolaurato, acqua depurata.

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Il prodotto non va utilizzato oltre la data di scadenza indicata.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone opaco in polietilene con cannula e copricannula, in busta termosaldada di PET/Al/PE.

Scatola in cartone serigrafato.

Confezione di 10 contenitori monodose da 60 ml.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CLIPPER 3 mg/60 ml sospensione rettale – 10 contenitori monodose AIC n. 029136013

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18/09/1998

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco