

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clarens 250 ULS capsule molli  
Clarens 600 ULS/2 ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule molli: Sulodexide ULS 250  
Fiale: Sulodexide ULS 600

Eccipienti con effetti noti  
Capsule molli:  
sodio paraidrossibenzoato di etile: 0,26 mg per capsula  
sodio paraidrossibenzoato di propile: 0,13 mg per capsula

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.  
Soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ulcere venose croniche.

Clarens è indicato negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Clarens 250 ULS capsule molli: 1 capsula 2 volte al dì, lontano dai pasti.

Clarens 600 ULS/2 ml soluzione iniettabile: 1 fiala al dì, per uso intramuscolare o endovenoso.

Si consiglia di iniziare la terapia con le fiale e, dopo 15-20 giorni, proseguire con le capsule per 30-40 giorni. Il ciclo terapeutico completo va ripetuto almeno due volte l'anno.

A giudizio del medico, la posologia può essere variata in quantità e frequenza.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Sulodexide nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, verso l'eparina e gli eparinoidi.

Diatesi e malattie emorragiche.

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

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Clarens, per le sue caratteristiche farmaco-tossicologiche, non presenta particolari precauzioni d'uso. Comunque, nei casi in cui sia anche in atto un trattamento con anticoagulanti, è consigliabile controllare periodicamente i parametri emocoagulativi.

Clarens capsule molli contiene sodio paraidrossibenzoato di etile e sodio paraidrossibenzoato di propile che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Clarens contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dosaggio (capsula molle o fiala), cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

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

Sulodexide è una molecola eparino-simile e pertanto può aumentare gli effetti anticoagulanti dell'eparina stessa e degli anticoagulanti orali se somministrato contemporaneamente. Vedere anche paragrafo 6.2.

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

##### **Gravidanza**

La quantità di dati sull'uso di Sulodexide in donne in gravidanza è limitata (meno di 300 esiti di gravidanza).

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Sulodexide durante la gravidanza.

##### **Allattamento**

Non è noto se Sulodexide, o i suoi metaboliti, vengano escreti nel latte umano o animale. Un rischio per il neonato non può essere escluso.

Clarens non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

##### **Fertilità**

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità maschile e femminile.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Studi clinici

Le incidenze delle reazioni avverse da farmaco (ADR) associate alla terapia con sulodexide provengono da tre studi clinici condotti su 430 pazienti trattati con dosaggi e durate di trattamento standard.

La tabella seguente include le reazioni avverse riportate da studi clinici, elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) ed inoltre secondo i Preferred Term in ordine di gravità, ove possibile.

Le reazioni avverse sono state suddivise per classi di frequenza secondo la 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, Perdita di coscienza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale superiore, Diarrea	Emorragia gastrica,
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Eczema, Orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sanguinamento in sede di iniezione, Edema periferico

#### Esperienza post-commercializzazione

Durante la commercializzazione di Sulodexide sono stati segnalati altri eventi indesiderati.

Non è possibile determinare la frequenza di questi eventi indesiderati poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee.

Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è indicata come "non nota" (non può essere definita in base ai dati disponibili).

#### **Capsule molli:**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disturbo del metabolismo delle proteine plasmatiche
Patologie gastrointestinali	Epigastralgia, Nausea, Vomito, Melena, Flatulenza, Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema, Ecchimosi, Eritema
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Edema Genitale, Eritema genitale, Polimenorrea

#### **Soluzione iniettiva:**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza non nota</b>
Disturbi psichiatrici	Derealizzazione
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni, Tremore
Patologie dell'occhio	Disturbo visivo
Patologie cardiache	Palpitazioni
Patologie vascolari	Vampata di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Emottisi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, Porpora, Eritema generalizzato
Patologie renali e urinarie	Stenosi vescicale, Disuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico, Dolore, Bruciore in sede di iniezione

#### **Segnalazione delle reazioni avverse**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'emorragia è l'unico effetto che può verificarsi con un sovradosaggio. In caso di emorragia è necessario iniettare solfato di protamina (soluzione all'1%) secondo l'utilizzo nelle "emorragie epariniche".

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

L'attività del Sulodexide si esplica mediante una spiccata azione antitrombotica sia sul versante arterioso che venoso.

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sulodexide è classificato tra i farmaci antitrombotici eparinici, codice ATC: B01AB11.

##### **Meccanismo d'azione**

Sulodexide svolge un'azione antitrombotica sia a livello arterioso che venoso attraverso una serie di meccanismi d'azione quali l'inibizione di alcuni fattori coinvolti nella cascata coagulativa, in particolare sul fattore X attivato, l'azione fibrinolitica e l'inibizione dell'adesione piastrinica. L'interferenza con la trombina è minima e ciò limita l'azione anticoagulante.

Sulodexide, promuovendo la riduzione dei livelli di fibrinogeno, è efficace nel normalizzare l'alterata viscosità del sangue di pazienti con malattie vascolari e rischio trombotico. Inoltre, Sulodexide, attraverso l'attivazione della lipoproteina lipasi è efficace nel normalizzare i livelli lipidici alterati.

##### **Effetti farmacodinamici**

Studi specifici hanno mostrato che la somministrazione di Sulodexide non ha effetto anticoagulante.

##### **Efficacia e sicurezza clinica**

L'attività terapeutica di Sulodexide è stata valutata in pazienti affetti da patologie vascolari con rischio trombotico, sia sul versante arterioso sia venoso.

Il farmaco ha dimostrato particolare efficacia in pazienti anziani e in pazienti diabetici.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

##### **Assorbimento**

L'assorbimento, dopo somministrazione orale nell'uomo, studiato con il prodotto marcato, ha mostrato che un primo picco di livello ematico si verifica dopo 2 ore e un secondo tra 4 e 6 ore, dopo di che il farmaco non è più rilevabile nel plasma; esso viene nuovamente rilevato a circa 12 ore e poi rimane costante fino a circa le 48 ore. Il livello ematico costante trovato dopo 12 ore è probabilmente dovuto al lento rilascio del farmaco da parte degli organi di assorbimento e in particolare gli endoteli dei vasi.

##### **Metabolismo**

Il metabolismo è principalmente epatico e l'escrezione principalmente urinaria.

##### **Eliminazione**

##### **Eliminazione urinaria**

Utilizzando il prodotto marcato, il 55,23% della radioattività somministrata viene escreta con le urine durante le prime 96 ore. Questa eliminazione mostra un picco dopo circa 12 ore, e un valore urinario medio del 17,6% della dose somministrata nell'intervallo 0-24 ore; un secondo picco intorno alla 36a ora con l'eliminazione urinaria del 22% tra 24-48 ore; un terzo picco intorno all'ora 78a con una eliminazione urinaria di circa picco verso la 78° ora ore con l'eliminazione urinaria del 14,9% in un

periodo di tempo di 48-96 ore.

Dopo 96 ore, la radioattività non è più rilevabile nei campioni raccolti.

#### **Eliminazione fecale**

La radioattività totale recuperata nelle feci è del 23% nelle prime 48 ore, dopo di che nessuna sostanza marcata può essere rilevata.

#### **Linearità/ non-linearità**

Prove farmacologiche eseguite nell'uomo con somministrazione del prodotto per via im ed ev ha mostrato una relazione dose-effetto lineare.

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

I dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e tossicità riproduttiva e dello sviluppo, non rivelano rischi particolari per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Clarens 250 ULS capsule molli

Sodio laurilsarcosinato, biossido di silicio, triacetina, gelatina, glicerolo, sodio paraidrossibenzoato di etile, sodio paraidrossibenzoato di propile, biossido di titanio (E 171), ossido di ferro rosso (E 172).

Clarens 600 ULS/2 ml soluzione iniettabile

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Sulodexide, essendo un polisaccaride acido, se somministrato in associazioni estemporanee può reagire complessandosi con tutte le sostanze basiche. Le sostanze in uso comune incompatibili nelle associazioni estemporanee per fleboclisi, sono: vitamina K, vitamine del complesso B, idrocortisone, ialuronidasi, gluconato di calcio, sali di ammonio quaternario, cloramfenicolo, tetracicline, streptomina.

### **6.3 Periodo di validità**

Capsule molli e soluzione iniettabile: 5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

**Clarens 250 ULS capsule molli:** scatola di cartone contenente 2 blister PVC/PVDC-ALU/PVDC da 25 capsule molli cadauno.

**Clarens600 ULS/2 ml soluzione iniettabile:** scatola di cartone contenente vaschetta di polistirolo da 10 fiale di soluzione iniettabile in vetro scuro.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“250 ULS capsule molli” 50 capsule in 2 blister PVC/PVDC-ALU/PVDC: A.I.C. n° 026866071

“600 ULS soluzione iniettabile” 10 fiale: A.I.C. n° 026866069

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

01/03/1990 – 01/06/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco