

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clensia polvere per soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Clensia è disponibile sotto forma di polvere in due bustine separate (A-grande e B-piccola); le bustine devono essere disciolte insieme in acqua e somministrate come soluzione orale.

La bustina **A** (grande) contiene i seguenti principi attivi:

Macrogol 4000	52,500 g
Sodio solfato anidro	3,750 g
Simeticone	0,080 g

La bustina **B** (piccola) contiene i seguenti principi attivi:

Sodio citrato	1,863 g
Acido citrico anidro	0,813 g
Sodio cloruro	0,730 g
Potassio cloruro	0,370 g

Quando i componenti di due bustine A e due bustine B vengono mescolati in un litro d'acqua, la concentrazione di ioni elettrolitici è la seguente:

Sodio	168,6 mmol/l
Solfato	52,8 mmol/l
Cloruro	34,9 mmol/l
Potassio	11,2 mmol/l
Citrato	21,1 mmol/l

Eccipiente con effetto noto: la bustina B contiene 0,130 g di acesulfame potassio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale.

Bustina A: polvere di colore bianco-biancastro. Le dimensioni della bustina A sono 130 x 165 mm.

Bustina B: polvere di colore bianco-biancastro al gusto lime. Le dimensioni della bustina B sono 60 x 80 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pulizia intestinale in preparazione di esami clinici che richiedono un intestino pulito, ad esempio nell'endoscopia o radiologia intestinale.

Clensia è indicato per l'uso negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Un trattamento singolo per la pulizia intestinale negli adulti comporta l'assunzione per via orale di quattro bustine A e quattro bustine B sciolte insieme in due litri d'acqua.

Popolazione pediatrica

Clensia non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni, in quanto non sono stati effettuati studi nella popolazione pediatrica.

Pazienti con danno renale

Clensia deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Regime di somministrazione

Per un'adeguata pulizia intestinale, è necessario che la soluzione venga assunta completamente. Per un trattamento singolo, è necessario che le quattro bustine A e le quattro bustine B vengano sciolte insieme in due litri d'acqua.

La soluzione deve essere preparata e assunta prima dell'esame in accordo ad una delle due modalità seguenti:

1. Assunzione della dose completa il giorno prima dell'esame:

La sera prima dell'esame clinico, la soluzione di Clensia deve essere preparata sciogliendo due bustine A e due bustine B in un litro d'acqua e assunta nell'arco di circa 1,5 ore (1-2 ore), bevendo 2 bicchieri (circa 250 ml) ogni 15-20 minuti.

Dopo un'ora di intervallo, le restanti due bustine A e due bustine B devono essere sciolte in un altro litro d'acqua e assunte con le stesse modalità. Nel corso della sera, si raccomanda inoltre di assumere un ulteriore litro di liquido chiaro (acqua, succo di frutta, bevande analcoliche, tè/caffè senza latte).

2. Assunzione della dose suddivisa in due volte:

La sera prima dell'esame diagnostico, la soluzione di Clensia deve essere preparata sciogliendo due bustine A e due bustine B in un litro d'acqua e assunta nell'arco di circa 1,5 ore (1-2 ore), bevendo 2 bicchieri (circa 250 ml) ogni 15-20 minuti. Nel corso della sera, si raccomanda inoltre di assumere un ulteriore mezzo litro di liquido chiaro (acqua, succo di frutta, bevande analcoliche, tè/caffè senza latte).

Al mattino del giorno dell'esame diagnostico, le restanti due bustine A e due bustine B devono essere sciolte in un litro d'acqua ed assunte in aggiunta ad un ulteriore mezzo litro di liquido chiaro (acqua, succo di frutta, bevande analcoliche, tè/caffè senza latte), seguendo le stesse modalità del giorno precedente.

Dall'inizio del ciclo di trattamento e fino al termine dell'esame clinico non deve essere assunto alcun cibo solido.

Lasciar passare almeno due ore tra l'assunzione di liquido (Clensia o liquido chiaro) e l'inizio dell'esame clinico.

Per ulteriori istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo l'esecuzione dell'esame:

Per reintegrare la perdita di liquidi che si verifica durante la preparazione all'esame, i pazienti devono essere incoraggiati a bere abbondanti quantità di liquidi dopo l'esecuzione dell'esame stesso.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Il prodotto non deve essere impiegato in pazienti di cui sono noti o sospetti:

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- ostruzione gastrointestinale
- gravi disturbi legati allo svuotamento gastrico (per esempio gastroparesi)
- ileo paralitico
- perforazione gastrointestinale
- colite tossica o megacolon tossico.

Non somministrare a pazienti non coscienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Se assunto secondo le istruzioni, Clensia generalmente provoca diarrea. La presenza di un efflusso rettale limpido senza feci residue è indicativa di un'adeguata pulizia intestinale.

Se i pazienti sviluppano sintomi quali eccessivo gonfiore, distensione addominale, dolore addominale o qualunque altra reazione che renda difficile proseguire nella preparazione, l'assunzione della soluzione deve essere rallentata o temporaneamente sospesa.

Se i pazienti sviluppano qualsiasi sintomo indicante la presenza di aritmia o alterazione di fluidi/elettroliti (per esempio edema, fiato corto, aumentato affaticamento, insufficienza cardiaca), è necessario dosare gli elettroliti nel plasma, monitorare l'ECG e trattare qualsiasi alterazione in modo adeguato.

Malattia gastrointestinale significativa

Qualora si sospetti ostruzione o perforazione gastrointestinale, è opportuno eseguire esami diagnostici appropriati al fine di escludere la presenza di tali condizioni prima della somministrazione di Clensia.

Clensia deve essere somministrato con cautela a pazienti con colite ulcerosa o malattia di Crohn di grado severo.

Rischio di aspirazione

I pazienti semi-coscienti con compromissione del riflesso di deglutizione o con tendenza al rigurgito o all'aspirazione devono essere tenuti sotto controllo durante la somministrazione di Clensia, in particolar modo se è posizionato un sondino naso-gastrico. Il prodotto deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani/debilitati

Clensia deve essere somministrato con cautela a pazienti deboli in scarse condizioni di salute generale o con grave disidratazione.

Disidratazione

La presenza di disidratazione deve essere corretta prima di utilizzare Clensia. Segni di disidratazione lieve o moderata sono una riduzione dell'1-5% del peso corporeo, sete, capogiri, secchezza della bocca, cefalea, urine scure e concentrate. La disidratazione di grado severo si manifesta con una riduzione di peso corporeo superiore al 5%, sete, occhi infossati, pronunciata secchezza di bocca, cute e mucose, ipotensione, tachicardia, diminuzione del livello di coscienza.

Disturbi elettrolitici

In presenza di disidratazione o di sintomi imputabili a possibili alterazioni del bilancio idroelettrolitico, prima della somministrazione di Clensia il medico deve considerare di eseguire test elettrolitici e di funzionalità renale in condizioni basali e post-trattamento.

Danno renale

Clensia deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina <30 ml/min).

Cardiopatie

Clensia deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza cardiaca (classe III o IV NYHA), infarto acuto del miocardio e angina instabile.

Colite ischemica

Nella fase di commercializzazione sono stati segnalati casi di colite ischemica, anche grave, in pazienti trattati con macrogol per la preparazione dell'intestino. Macrogol deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per la colite ischemica o in caso di uso concomitante di lassativi stimolanti (quali bisacodile o sodio picosolfato). I pazienti che presentano improvviso dolore addominale, emorragia rettale o altri sintomi di colite ischemica devono essere esaminati tempestivamente.

Il medicinale contiene 3877,8 mg di sodio per litro, equivalente a 194% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Il medicinale contiene 11,2 mmol di potassio per litro. Tale informazione deve essere tenuta in considerazione dai pazienti con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a contenuto controllato di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nell'ora successiva alla somministrazione di Clensia non devono essere assunti altri medicinali per via orale in quanto possono essere eliminati dal tratto gastrointestinale senza essere assorbiti. Questo effetto può avere una rilevanza clinica con i farmaci antipertensivi, in quanto è stato osservato un incremento transitorio della pressione arteriosa in relazione ad un insufficiente assorbimento del trattamento.

I pazienti che assumono medicinali che influiscono sulla funzionalità renale (quali diuretici, ACE inibitori, ARB o FANS) presentano un rischio aumentato di sviluppare alterazioni idroelettrolitiche in seguito all'utilizzo di lassativi ad azione osmotica per la preparazione intestinale. In tali pazienti deve essere monitorato il mantenimento di un'adeguato stato di idratazione e deve essere valutata la possibilità di effettuare esami di laboratorio (elettroliti, creatinina, azotemia) in condizioni basali e post-trattamento.

L'efficacia terapeutica dei medicinali caratterizzati da un ristretto indice terapeutico, come antiepilettici, digossina e agenti immunosoppressori o da una breve emivita può essere particolarmente compromessa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esiste un numero limitato di dati (meno di 300 esiti di gravidanza) sull'uso del macrogol 4000 nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi né diretti né indiretti sulla tossicità riproduttiva. Non si prevedono effetti durante la gravidanza, poiché l'esposizione sistemica al macrogol 4000 è trascurabile. Clensia può essere impiegato durante la gravidanza, qualora necessario.

Allattamento

Non esistono esperienze documentate circa l'impiego del macrogol durante l'allattamento. Non si prevedono effetti sui neonati/bambini allattati al seno poiché l'esposizione sistemica della donna che allatta al macrogol 4000 è trascurabile. Per tale motivo, Clensia può essere impiegato durante l'allattamento, qualora necessario.

Fertilità

Non esistono dati circa gli effetti di Clensia sulla fertilità. Tuttavia, poiché il macrogol 4000 viene scarsamente assorbito, non si prevedono effetti sulla fertilità.

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

Clensia non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I pazienti sottoposti a pulizia intestinale con miscele di macrogol ed elettroliti manifestano comunemente disturbi gastrointestinali quali crampi addominali, gonfiore, nausea ed irritazione anale. Queste reazioni avverse sono generalmente d'intensità lieve e di norma si risolvono rapidamente rallentando la velocità di somministrazione o sospendendo temporaneamente l'assunzione del prodotto. Un effetto atteso della preparazione intestinale è la diarrea. Molto raramente sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (come prurito, eruzione cutanea, angioedema, orticaria, dispnea, shock anafilattico).

Durante gli studi clinici controllati, una popolazione di 442 soggetti adulti trattati con Clensia è stata confrontata con altre preparazioni a base di PEG 4000/3350.

Tutte le reazioni avverse che si sono manifestate nei soggetti trattati con Clensia durante gli studi e le reazioni avverse da farmaco segnalate nell'esperienza post-marketing con l'uso di altre preparazioni a base di PEG 4000/3350 sono riepilogate nella tabella seguente, usando la classificazione per sistemi ed organi e per categorie 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 ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione e per sistemi ed organi MedDRA	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Disidratazione
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Presincope Capogiri
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie cardiache				Aritmia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale Distensione addominale	Vomito Irritazione anale	Dolore addominale superiore Disgeusia Secchezza della bocca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Eruzione cutanea Eritema Orticaria Prurito Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Brividi	Astenia Malessere

Esami diagnostici			Riduzione dei livelli ematici di potassio Aumento transitorio della pressione arteriosa	Disturbi elettrolitici
--------------------------	--	--	--	------------------------

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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio con Clensia. L'ingestione intenzionale o accidentale di una dose di Clensia superiore a quella raccomandata può provocare diarrea grave e squilibrio elettrolitico, comprese iponatremia e ipocaliemia, nonché disidratazione e ipovolemia con relativi segni e sintomi. In tali casi, il paziente deve essere monitorato e devono essere somministrate abbondanti quantità di liquidi, in particolare succhi di frutta. Nel raro caso in cui il sovradosaggio provochi gravi squilibri metabolici, è possibile ricorrere alla reidratazione endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Lassativo ad azione osmotica
Codice ATC: A06AD65.

Meccanismo d'azione

Il principale meccanismo d'azione di Clensia consiste nell'attività osmotica di macrogol 4000 (polietilenglicole), sodio solfato e citrati che si esplica trattenendo acqua nel colon. Ciò favorisce il trasporto del materiale fecale solido e induce un effetto lassativo che determina la pulizia del colon. Il simeticone esplica attività antigas e anti-schiuma che si ritiene migliorino la visibilità della mucosa durante l'esame del colon. Tuttavia, il miglioramento della visibilità non è stato dimostrato negli studi clinici condotti con Clensia in confronto ad altre soluzioni per la pulizia intestinale non contenenti simeticone (vedere paragrafo seguente).

Clensia è una preparazione intestinale a basso volume. Poiché è lievemente iperosmotico, può determinare un maggiore trasferimento di liquidi ed elettroliti dal plasma al tratto gastrointestinale. Pertanto si raccomanda

l'assunzione di ulteriori liquidi chiari (per esempio acqua, succo di frutta, bevande analcoliche, tè ecc. senza latte) una volta assunta la preparazione intestinale, al fine di evitare la perdita di liquidi ed elettroliti dall'organismo. Gli elettroliti presenti nella formulazione per regolare l'osmolarità (cloruro di sodio, cloruro di potassio) e l'assunzione supplementare di liquidi chiari generalmente consentono di evitare variazioni clinicamente significative dei livelli di sodio, potassio o acqua e riducono al minimo il rischio di disidratazione.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza di Clensia sono state valutate nel corso di due studi di Fase 3, randomizzati, con controllo attivo, in cieco per lo sperimentatore, condotti su pazienti sottoposti a colonscopia elettiva. Nel primo studio, 422 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Clensia o una preparazione di riferimento costituita da 4 litri di PEG-ES (macrogol più elettroliti). L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti con pulizia eccellente o buona del colon, valutata dal medico che eseguiva l'esame e che non era a conoscenza della preparazione utilizzata. La valutazione è stata effettuata mediante la scala validata *Ottawa Bowel Preparation Scale*.

Nell'analisi intention-to-treat sono stati inclusi 421 pazienti. In questo gruppo, è stata osservata un'efficace pulizia intestinale nel 68,1% e 69,2% dei pazienti trattati rispettivamente con Clensia e PEG-ES (Tabella 1). La differenza media del tasso di successo è stata dell'1,2% (IC 95%: -10,0% fino a 7,7%). Risultati analoghi sono stati ottenuti nell'analisi effettuata sulla popolazione per-protocol (n=392) (efficace pulizia del colon: 73,6% e 72,3% rispettivamente per i pazienti trattati con Clensia e con PEG-ES; differenza media 1,3% [IC 95%: -7,5% fino a 10,1%]). Non si sono verificate reazioni avverse gravi durante lo studio.

Nel secondo studio, 389 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Clensia o 2 litri di PEG-ASC (macrogol ascorbato) più un litro di liquido supplementare.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti con pulizia eccellente o buona del colon, in accordo alla valutazione effettuata dall'endoscopista. Nell'analisi intention-to-treat sono stati inclusi 385 pazienti.

Un'efficace pulizia intestinale è stata osservata nel 78,8% e 74,5% dei pazienti trattati con Clensia e PEG-ASC rispettivamente (Tabella 1). La differenza media della percentuale di successo è stata del 4,3% (IC 95%: -13% fino a 4%).

Risultati analoghi sono stati ottenuti nella popolazione per-protocol (n= 367) (efficace pulizia del colon: 78,3% e 74,3% rispettivamente per i pazienti trattati con Clensia e con PEG-ASC; differenza media 4% [IC 95%: -13% fino a 5%]).

Durante lo studio non sono state osservate reazioni avverse gravi.

Tabella 1. Percentuale di pazienti con pulizia intestinale eccellente o buona negli studi clinici (analisi intention-to-treat)

	Studio 1			Studio 2		
	Clensia	PEG-ES	Totale	Clensia	PEG-ASC	Totale
N _{intention-to-treat}	213	208	421	193	192	385

Pulizia intestinale buona-eccellente	68,1%	69,2%	68,6%	78,8%	74,5%	76,6%
Differenza media	-1,2% (IC 95%: -10,0; 7,7%)			4,3% (IC 95%: -4,2; 12,7%)		

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il macrogol 4000 transita immutato lungo il tratto intestinale. Non viene praticamente assorbito nel tratto gastrointestinale e non ha alcuna attività farmacologica nota.

L'acido citrico viene assorbito principalmente a livello dell'intestino tenue mediante un meccanismo di trasporto saturabile. Dopo assunzione orale di Clensia, il suo assorbimento è trascurabile poiché l'escrezione urinaria di acido citrico non risulta diversa da quella dei controlli.

Il simeticone non viene assorbito dal tratto gastrointestinale.

Eliminazione

In caso di assorbimento, il macrogol 4000 e l'acido citrico vengono escreti attraverso le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione.

Poiché il prodotto viene impiegato per brevi periodi di tempo, non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acesulfame potassio (E950)

Aroma di lime (contenente preparazioni aromatizzanti, sostanza aromatizzante naturale, zucchero a velo con aggiunta di amido di mais, gomma arabica (E414), maltodestrina).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Bustine:

3 anni.

Soluzione ricostituita:

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

La soluzione può essere conservata per un massimo di 24 ore e può essere refrigerata (2°C-8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Bustine:

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Soluzione ricostituita:

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una bustina di carta/polietilene/alluminio contenente la polvere.

Una confezione di Clensia contiene un singolo trattamento di 8 bustine (4 bustine A grandi + 4 bustine B piccole).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione di Clensia viene preparata sciogliendo il contenuto di due bustine A e due bustine B con acqua in una bottiglia da un litro, agitando bene per favorire la completa dissoluzione degli ingredienti. La soluzione è più gradevole se raffreddata prima della somministrazione.

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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044443012 - "polvere per soluzione orale" 1 confezione da 8 bustine 4A + 4B in carta/PE/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO