

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUSPATAL 200 mg capsule rigide a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene 200 mg di mebeverina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.

Capsula rigida di gelatina formato n. 1, di colore bianco opaco, con impresso 245.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### **Adulti e bambini di età superiore ai 10 anni**

Colon irritabile.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Modo di somministrazione

##### *Per uso orale*

Le capsule devono essere inghiottite con una sufficiente quantità di acqua (almeno 100 ml) e non devono essere masticate, poiché il rivestimento è inteso ad assicurare un meccanismo d'azione a rilascio prolungato (vedere paragrafo 5.2).

##### Posologia

##### **Adulti**

Una capsula da 200 mg due volte al giorno, una al mattino e una alla sera.

##### *Popolazione pediatrica*

##### **Bambini di età superiore ai 10 anni**

Una capsula da 200 mg due volte al giorno, una al mattino e una alla sera.

In assenza di dati sul trattamento a lungo termine il medico deve valutare la sospensione del trattamento appena ottenuto l'effetto desiderato.

##### **Bambini di età inferiore ai 10 anni**

Poiché non esistono dati relativi all'uso di DUSPATAL capsule nei bambini al di sotto dei 10 anni, l'uso del medicinale non è raccomandato in questa fascia d'età.

##### *Popolazioni speciali*

Non sono stati condotti studi sulla posologia negli anziani, nei pazienti con danni renali e/o epatici.

DUSPATAL deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale grave ed insufficienza epatica lieve o moderata.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Grave insufficienza epatica. Ileo paralitico.

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

Usare con cautela nelle persone con insufficienza renale da lieve a moderata, insufficienza epatica da lieve a moderata, fibrosi cistica, patologia ostruttiva dell'apparato gastrointestinale, colite ulcerosa e megacolon tossico.

#### Popolazione pediatrica

Poiché non esistono dati relativi all'uso di DUSPATAL capsule nei bambini al di sotto dei 10 anni, l'uso del prodotto non è raccomandato in questa fascia d'età.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione eccetto che con alcool. Studi "in vitro" e "in vivo" condotti su animali hanno mostrato l'assenza di interazione tra Duspatal ed etanolo.

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

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di mebeverina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Duspatal non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se la mebeverina o i suoi metaboliti siano secreti nel latte materno. La secrezione di mebeverina nel latte di animali non è stata studiata.

DUSPATAL non deve essere usato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Non esistono dati clinici sulla fertilità maschile o femminile; tuttavia, gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di Duspatal (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati dopo commercializzazione.

In base ai dati disponibili non è stato possibile fare una valutazione precisa della frequenza (frequenza non nota).

Sono state osservate reazioni allergiche principalmente ma non esclusivamente a localizzazione cutanea.

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Orticaria, angioedema, edema facciale, esantema.

##### Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità (reazioni anafilattiche).

### **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 "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

In caso di sovradosaggio teoricamente potrebbe verificarsi una ipereccitabilità del sistema nervoso centrale.

Nei casi di sovradosaggio da mebeverina, i sintomi erano assenti o di lieve entità e in genere rapidamente reversibili. I sintomi osservati da sovradosaggio sono stati di natura neurologica e cardiovascolare.

### Trattamento

Non è noto un antidoto specifico e viene raccomandato un trattamento sintomatico. Una lavanda gastrica deve essere considerata in caso di intossicazioni multiple scoperte entro circa un'ora. Misure di riduzione dell'assorbimento non sono necessarie.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per i disturbi funzionali intestinali, anticolinergici sintetici, esteri con gruppi amminici terziari.

Codice ATC: A03AA04

### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

La mebeverina è un antispastico muscolotropo con un'azione diretta sulla muscolatura liscia intestinale, dove risolve lo spasmo senza influenzare la normale motilità intestinale.

L'esatto meccanismo di azione non è noto, ma meccanismi multipli, come la diminuzione della permeabilità dei canali ionici, il blocco del reuptake della noradrenalina, l'effetto anestetico locale e variazioni dell'assorbimento di acqua, potrebbero contribuire all'effetto locale della mebeverina sul tratto gastrointestinale.

Attraverso questi meccanismi, la mebeverina ha effetti antispasmodici che portano alla normalizzazione della motilità intestinale senza causare un rilassamento permanente delle cellule della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale (ipotonìa).

Effetti indesiderati sistemici tipici degli anticolinergici sono assenti.

In studi *in vitro* è stato dimostrato che la mebeverina agisce direttamente sulle fibrocellule muscolari lisce riducendo la permeabilità al sodio e indirettamente l'entrata del calcio e quindi la contrazione muscolare. La mebeverina può inoltre indirettamente ridurre la fuoriuscita di potassio dalla cellula prevenendo l'ipotonìa muscolare.

La mebeverina non ha effetti anticolinergici.

### Popolazione pediatrica

Sperimentazioni cliniche con formulazioni in compressa o capsula sono state condotte solamente negli adulti.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Le capsule somministrate per via orale rilasciano nello stomaco microsfere gastroresistenti.

Le microsfere a base di mebeverina cloridrato raggiungono l'intestino dove si ha un rilascio prolungato di principio attivo.

La mebeverina è completamente assorbita nel tratto intestinale dopo somministrazione orale delle capsule.

La formulazione a rilascio prolungato permette uno schema posologico di 2 capsule al giorno.

#### Distribuzione

Dopo somministrazioni ripetute non è stato osservato accumulo.

#### Biotrasformazione

La mebeverina cloridrato è principalmente metabolizzata durante il passaggio attraverso la parete intestinale e nel fegato dalle esterasi che spezzano in primo luogo i legami esteri in acido veratrico e alcool mebeverinico.

Il principale metabolita nel plasma è il DMCA (acido carbossilico demetilato).

L'emivita di eliminazione allo stato stazionario del DMCA è 5,77 ore. Dopo somministrazioni multiple (200 mg due volte al giorno) la C<sub>max</sub> del DMCA è 1400 ng/ml.

La biodisponibilità relativa delle capsule a rilascio prolungato sembra essere ottimale con un rapporto medio del 97%.

#### Eliminazione

La mebeverina non viene escreta come tale, ma viene metabolizzata completamente; i metaboliti sono escreti quasi completamente. L'acido veratrico è escreto nelle urine, l'alcool mebeverinico è anch'esso escreto nelle urine, parzialmente come acido carbossilico (MAC) e parzialmente come acido carbossilico demetilato (DMCA).

#### Popolazione pediatrica

Non è stato condotto alcuno studio di farmacocinetica nei bambini con alcuna formulazione di mebeverina.

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

Durante lo sviluppo la mebeverina è stata studiata in numerose specie animali in prove di tossicità acuta, subacuta e cronica e in studi di riproduzione.

In prove di tossicità a dosi singole e ripetute somministrate per via orale sono stati osservati nei ratti, nei conigli e nei cani effetti sul sistema nervoso centrale con eccitazione comportamentale (principalmente tremore e convulsioni). Nei cani sono state riscontrate convulsioni a dosi equivalenti a 2 volte la dose massima usata nell'uomo pari a 400 mg al giorno. La tossicità riproduttiva della mebeverina non è stata sufficientemente investigata in studi sugli animali. Non vi sono indicazioni di potere teratogeno nei ratti e nei conigli per dosi fino a 100 mg/kg al giorno in una singola somministrazione. Tuttavia effetti embriotossici (riduzione nella crescita, mortalità embrionale) sono stati notati nei ratti somministrando 50 mg/kg due volte al giorno. Questo effetto non è stato riscontrato nei conigli.

In uno studio per via orale sulla fertilità nei ratti femmine e maschi, non è stato osservato alcun effetto nelle generazioni F0 e in tre generazioni F1 fino alla dose di 50 ng/kg al giorno.

In entrambe le specie non sono stati riscontrati effetti teratogeni.

In test "in vitro" e "in vivo" sulla genotossicità la mebeverina è risultata priva di effetti genotossici. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi dal momento che non vi è alcun sospetto di potenziale cancerogeno.

In uno studio condotto al fine di investigare il potenziale effetto della mebeverina e dell'acido mebeverinico a livello dei microsomi epatici umani sul sistema citocromo CYP2E1 che metabolizza l'etanolo, né la mebeverina né l'acido mebeverinico hanno inibito il CYP2E1.

Sono stati investigati gli effetti della mebeverina e dell'etanolo sulla coordinazione motoria dei ratti. I risultati dello studio hanno mostrato che dosi fino a 6 volte il dosaggio terapeutico

massimo di mebeverina influisce sulla coordinazione motoria sia in presenza che in assenza di etanolo. La mebeverina non ha potenziato l'effetto dell'etanolo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto delle capsule (granuli): Magnesio stearato, copolimero dell'etile acrilato e metile metacrilato, talco, ipromellosa, copolimero dell'acido metacrilico e dell'etile acrilato (1:1), triacetina.

Rivestimento delle capsule: gelatina, titanio diossido (E171).

Inchiostro di stampa delle capsule: shellac (E904), propilenglicole, soluzione di ammoniaca concentrata, idrossido di potassio, ossido di ferro nero (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C; non refrigerare; non congelare; conservare nella confezione originale.

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

Blister in PVC e alluminio, astuccio da 20 capsule.

### **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**

**MYLAN ITALIA S.R.L.**

VIA VITTOR PISANI, 20

20124 - MILANO

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

AIC n. 021377039.

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19/06/1981.

Data del rinnovo più recente: 31/05/2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco