

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RUBENTI
cloridrato de mebeverina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

RUBENTI (cloridrato de mebeverina) cápsulas de liberação prolongada 200mg: embalagem com 14, 30 e 60 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de liberação prolongada de RUBENTI contém:

cloridrato de mebeverina200 mg

Excipientes: estearato de magnésio, poliacrilato dispersão 30%, talco, hipromelose, copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato (1:1) dispersão 30%, triacetina

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para:

- Tratamento sintomático da dor e de espasmos abdominais, distúrbios intestinais e desconforto intestinal relacionados à Síndrome do Intestino Irritável.
- Tratamento de espasmos gastrointestinais secundários a afecções orgânicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Alguns dados clínicos da mebeverina foram obtidos durante as décadas de 70 e 80, desde então as recomendações para desenho dos estudos clínicos mudaram consideravelmente. A eficácia de mebeverina foi avaliada em mais de 1500 pacientes. Os critérios de avaliação da eficácia foram: avaliação clínica global, dor abdominal, mudanças no hábito de evacuação e alterações em outros sintomas relacionados à síndrome do intestino irritável (SII). Muitos pacientes relataram melhorias consideráveis com o uso de mebeverina, o que constitui valor terapêutico considerável por tratar-se de uma doença dolorosa. Uma meta análise com cinco estudos clínicos placebo controlados demonstrou melhora, na avaliação global, significativamente maior com uso de mebeverina do que com placebo (*odds ratio* 2,04, $p < 0,01$) (Poynard, *et al.*, 1994). Um estudo placebo controlado falhou em demonstrar vantagem no uso de mebeverina em comparação com placebo. Este fato não pode ser usado na avaliação da eficácia do medicamento devido a falhas no desenho do estudo.

Em estudos com comparadores ativos, a mebeverina, assim como os comparadores, melhorou a sintomatologia em relação ao início do tratamento. Na maioria dos estudos, a melhora dos sintomas com o uso de mebeverina ou comparadores foi semelhante. Os estudos abertos, *baseline*-controlados, demonstraram que a maioria os pacientes beneficiou-se com o tratamento com mebeverina. Quase todos os estudos demonstraram melhora geral assim como melhora dos sintomas, particularmente, da dor abdominal. Não houve diferenças relevantes entre as diferentes formulações testadas.

Referências bibliográficas

POYNARD, T.; NAVEAU, S.; MORY, B.; *et al.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 499-510.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A mebeverina é um antiespasmódico musculotrópico com ação direta sobre a musculatura lisa do trato gastrointestinal, sem afetar a motilidade intestinal normal. O exato mecanismo de ação é desconhecido, mas mecanismos múltiplos, tais como a redução da permeabilidade dos canais de íon, o bloqueio da recaptação de noradrenalina, o efeito anestésico local, alterações na absorção de água podem contribuir para o efeito local da mebeverina no trato gastrointestinal. Através destes mecanismos, a mebeverina tem efeitos antiespasmódicos, resultando na normalização da motilidade intestinal sem exercer um relaxamento permanente das células do músculo liso no trato gastrointestinal (chamado de hipotonia). Os efeitos colaterais sistêmicos, como observados com anticolinérgicos comuns, estão ausentes.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

A mebeverina é rapidamente e completamente absorvida após administração oral das cápsulas. A formulação de liberação modificada permite a administração em duas doses diárias.

Distribuição

Não ocorre acúmulo significativo após doses múltiplas.

Biotransformação

O cloridrato de mebeverina é metabolizado principalmente pelas esterases, responsáveis inicialmente pela quebra das ligações estéricas em ácido verátrico e mebeverina alcoólica.

O principal metabólito presente no plasma é o DMAC (ácido carboxílico desmetilado).

A meia-vida de eliminação do DMAC no estado de equilíbrio é de 5,77h. Durante doses múltiplas (200 mg, 2 vezes ao dia) a $C_{máx}$ do DMAC é 804 ng/ml e a $T_{máx}$ é cerca de 3 horas.

A biodisponibilidade relativa das cápsulas de liberação modificada parece ser ideal com uma proporção média de 97%.

Eliminação

A mebeverina não é excretada de forma inalterada, mas metabolizada completamente; os metabólitos são excretados quase que completamente. O ácido verátrico é excretado na urina, a mebeverina alcoólica também é excretada na urina; parcialmente como o correspondente ácido carboxílico (MAC) e parcialmente como ácido carboxílico desmetilado (DMAC).

População pediátrica

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos com mebeverina em crianças.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Efeitos em estudos de dose repetida após doses orais e parenterais indicaram o envolvimento do sistema nervoso central na excitação comportamental, principalmente tremores e convulsões. No cão, a espécie mais sensível, estes efeitos foram observados com doses orais equivalentes a 3 vezes a dose clínica máxima recomendada de 400 mg/dia, baseada em comparações da área de superfície corporal (mg/m^2).

A toxicidade reprodutiva da mebeverina não foi suficientemente investigada em estudos com animais. Não há indicação de potencial teratogênico em ratos e coelhos. Entretanto, efeitos embriotóxicos (redução no tamanho da prole, aumento na incidência de reabsorção) foram observados em ratos com doses equivalentes a duas vezes a dose clínica máxima. Este efeito não foi observado em coelhos.

Efeitos na fertilidade masculina ou feminina não foram observados em ratos com doses equivalentes à dose clínica máxima.

Em testes de genotoxicidade convencionais, a mebeverina não apresentou efeitos genotóxicos. Não foram realizados estudos carcinogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas hipersensíveis à substância ativa ou aos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: categoria B.

Apenas uma quantidade muito limitada de informações sobre o uso de mebeverina em mulheres grávidas está disponível. Estudos em animais relativos à toxicidade reprodutiva são insuficientes (ver “**3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica**”). RUBENTI não é recomendado durante a gravidez.

Lactação: não se sabe se a mebeverina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Não existem estudos em animais sobre a excreção de mebeverina no leite. RUBENTI não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade: não existem dados clínicos sobre a influência de mebeverina na fertilidade feminina ou masculina; entretanto, os estudos disponíveis em animais não indicam efeitos nocivos (ver “**3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica**”).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. Os perfis farmacodinâmico e farmacocinético, assim como a experiência pós-comercialização, não indicam nenhuma alteração na habilidade de dirigir ou operar máquinas causada pela administração de mebeverina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interação foram realizados apenas com álcool. Estudos *in vitro* e *in vivo* em animais demonstraram ausência de qualquer interação entre RUBENTI e álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

RUBENTI é apresentado sob a forma de cápsulas gelatinosas de liberação modificada, com coloração branco opaco e a inscrição “245”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

RUBENTI deve ser administrado por via oral.

As cápsulas devem ser ingeridas com uma quantidade suficiente de água (pelo menos 100 ml). As cápsulas não devem ser mastigadas, pois o seu revestimento garante a liberação do medicamento de forma prolongada (ver “**3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas**”).

Recomenda-se tomar 1 cápsula de 200 mg, 2 vezes ao dia, a serem administradas 1 cápsula pela manhã e outra à noite.

A duração do tratamento não é limitada.

Em caso de esquecimento de uma ou mais doses, o paciente deve continuar com a próxima dose prescrita; a(s) dose(s) esquecida(s) não deve(m) ser administrada(s) em adição à dose regular.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

População especial

Não foram realizados estudos posológicos em pacientes idosos ou pacientes com disfunção renal e/ou hepática. Nenhum risco específico para pacientes idosos ou pacientes com disfunção renal e/ou hepática

pôde ser identificado a partir dos dados de pós-comercialização disponíveis. Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos ou pacientes com disfunção renal e/ou hepática.

População pediátrica

O uso seguro deste medicamento em crianças e adolescentes ainda não foi estabelecido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram relatados espontaneamente durante a fase pós-comercialização. Uma frequência precisa não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Reações alérgicas, principalmente, mas não limitadas exclusivamente à pele foram observadas.

Alterações de pele e do tecido subcutâneo: Urticária, angioedema, edema de face, exantema.

Alterações do sistema imunológico: Hipersensibilidade (reações anafiláticas).

Relatório de suspeitas de reações adversas: o relato de suspeitas de reações adversas após o registro de um medicamento é importante. Ele permite o monitoramento contínuo da razão benefício/risco de um medicamento. É solicitado aos profissionais de saúde que reportem qualquer suspeita de reações adversas através das autoridades locais.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: Teoricamente pode ocorrer excitabilidade do Sistema Nervoso Central em caso de superdose. Em casos de superdose com mebeverina, os sintomas foram fracos ou ausentes e rapidamente reversíveis. Os sintomas de superdose observados foram de natureza neurológica e cardiovascular.

Tratamento: Nenhum antídoto específico é conhecido e tratamento sintomático é recomendado. Lavagem gástrica deve ser considerada somente em caso de intoxicação severa descoberta em cerca de uma hora. Medidas para redução da absorção do medicamento não são necessárias.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 422 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS

Registro M.S.: 1.0553.0374

Farm. Resp.: Graziela Fiorini Soares
CRF-RJ nº 7475

Registrado e Importado por:
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735
São Paulo – SP
CNPJ: 56.998.701/0001-16
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:
Abbott Biologicals B.V.
Olst - Holanda

Encapsulado por:
Mylan Laboratories S.A.S.
Châtillon-sur-Chalaronne - França



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Embalado por:
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

BU 02

ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/09/2018.

