

Colofac 135 mg-Dragees

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Dragee enthält 135 mg Mebeverinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 97 mg Lactose-Monohydrat und 79 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tabletten.

Runde, weiße, zuckerüberzogene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colon irritabile (Reizkolo), ohne organische Ursachen, gekennzeichnet durch spastische Bauchschmerzen, spastische Obstipation, alternierend mit unspezifischer Diarrhoe, eventuellem Schleimabgang und Flatulenz.

Colofac wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für Erwachsene

Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt 3x täglich 1 Colofac 135mg - Dragee (entsprechend 3x 135 mg = 405 mg Mebeverinhydrochlorid pro Tag).

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Falls Patienten eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben, sollten sie zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt die Einnahme fortsetzen. Die vergessene Dosis ist nicht zusätzlich einzunehmen.

Spezielle Patientengruppen

An älteren Patienten und an Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurden keine Dosierungsstudien durchgeführt. Aus verfügbaren Sicherheitsdaten nach Markteinführung konnte bisher kein spezifisches Risiko für ältere Patienten und Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz identifiziert werden. Eine Dosisanpassung bei älteren, leber- und/oder niereninsuffizienten Patienten wird derzeit nicht als notwendig erachtet. (siehe auch Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche (siehe auch Abschnitt 5.1.)

Studien zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Colofac bei Kindern wurden ausschließlich mit einer oralen Mebeverinsuspension, nicht aber in der Dragee Formulierung durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Rechnerisch abgeleitet ergeben sich für Kinder und Jugendliche folgende Dosierungsvorschläge:

Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren

Die Dosierung für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren entspricht der Dosierung bei Erwachsenen (3x täglich 1 Colofac 135mg – Dragee, entsprechend 3x 135 mg = 405 mg Mebeverinhydrochlorid pro Tag).

Kinder von 3-10 Jahren

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes dürfen Colofac 135 mg – Dragees nicht für Kinder zwischen 3 bis 10 Jahren angewendet werden.

Kleinkinder und Kinder unter 3 Jahren

Für Kinder unter 3 Jahren sollen Colofac 135 mg - Dragees nicht angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Dragees sollten mit einer ausreichenden Menge Wasser (mindestens 100ml) vorzugsweise 20 Minuten vor den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dragees sollen wegen des unangenehmen Geschmacks nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Mebeverinhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;

– Gastrointestinale Erkrankungen, die zu einer partiellen oder kompletten Hemmung der propulsiven Motilität des Darmes führen können, wie z.B. paralytischer Ileus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leber und Nierenfunktionsstörungen:

Mebeverin wird extensiv metabolisiert und die Metaboliten werden vorwiegend renal ausgeschieden. Aufgrund der Metabolisierung und renalen Ausscheidung ist eine unerwünschte Nebenwirkung in beiden Organsystemen denkbar. Daher sollte Mebeverin bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden obwohl klinische Daten nicht verfügbar sind und vorliegende Sicherheitsdaten keinen direkten Zusammenhang erkennen lassen.

Da Colofac 135 mg-Dragees Lactose enthalten, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Da Colofac 135 mg-Dragees Saccharose enthalten, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt, außer mit Alkohol. Präklinische Studien in vitro und in vivo zeigten keinerlei Wechselwirkungen zwischen Mebeverinhydrochlorid und Alkohol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Mebeverinhydrochlorid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien waren hinsichtlich Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3).

Daher wird die Anwendung von Colofac während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mebeverin oder seine Abbauprodukte in die menschliche Muttermilch übergehen. Der Übergang in die Milch ist bei Tieren nicht untersucht worden. Colofac sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien erbrachten keinen Hinweis auf einen direkt oder indirekt schädigenden Einfluss (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach bisherigen Erfahrungen hat Mebeverin im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt.

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich gemeldeter Einzelfälle, nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden spontan nach Vermarktung berichtet. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (nicht bekannt).

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, hauptsächlich aber nicht ausschließlich der Haut, wurden beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Urtikaria, Angioödem, Gesichtssödem, Exanthem.

Erkrankungen des Immunsystems:

Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen).

4.9 Überdosierung

Theoretisch könnte es bei Überdosierung zu einer Übererregbarkeit des ZNS kommen. In Fällen, in denen Mebeverin überdosiert eingenommen wurde, waren die Symptome entweder nicht oder nur mild vorhanden und gewöhnlich rasch reversibel. Die beobachteten Symptome waren neurologischer und kardiovaskulärer Natur. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, es wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Magenspülung sollte nur bei multipler Vergiftung in Betracht gezogen werden, die innerhalb einer Stunde bemerkt wird. Maßnahmen zur Verminderung der Resorption sind nicht notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Synthetische Anticholinergika, Ester mit tertiären Aminogruppen, Mebeverin.

ATC-Code: A03AA04.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Aktivität

Mebeverin ist ein muskultropes Spasmolytikum mit einer selektiven Wirkung auf die glatte Muskulatur des Verdauungstraktes, ohne die physiologische Motilität zu beeinflussen.

Es ist in der empfohlenen Dosierung frei von atropinartigen bzw. anticholinergen Begleiterscheinungen wie Mundtrockenheit, Beeinträchtigung der Blasenentleerung, Sehstörungen oder Obstipation.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Mebeverin-Formulierungen wurde an mehr als 1.500 Patienten untersucht. Generell wurde eine beträchtliche Verbesserung der vorherrschenden Colon irritabile –Symptomatologie (z.B. abdominale Schmerzen, Stuhlcharakteristik) im Vergleich zur Baseline beobachtet.

Pädiatrische Population

Klinische Studien mit der Dragee Formulierung wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Für Kinder über 3 Jahren liegen Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien und nach der Vermarktung ausschließlich mit einer Mebeverinpampoat – Suspension vor.

Klinische Studien mit dieser Mebeverin-Suspension belegen eine Linderung der Symptomatik eines Reizdarmsyndroms in der Kindheit. In 2 placebo-kontrollierten Studien konnte allerdings kein über Placebo hinausgehender Effekt festgestellt werden. In beiden Studien wurde jedoch ein ungewöhnlich hoher Placeboeffekt festgestellt. Weitere offene, Baseline-kontrollierte Studien mit der Mebeverin-Suspension führten ebenfalls zu einer Verbesserung der

Reizdarm - Symptomatik. Die Dosierungsangaben für die Colofac 135 mg - Dragees wurden basierend auf den konsistenten Sicherheitsdaten von Mebeverin Suspension rechnerisch abgeleitet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Mebeverin wird nach oraler Administration schnell und vollständig resorbiert.

Verteilung:

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben eine homogene Verteilung von Mebeverinhydrochlorid in allen Geweben. Anhaltspunkte für eine Akkumulation konnten auch nach Mehrfachgabe nicht festgestellt werden.

Metabolismus:

Mebeverinhydrochlorid wird hauptsächlich durch Esterasen metabolisiert, welche zunächst die Esterbindung in Veratrumssäure und Mebeverinalkohol spalten. Im Humanplasma findet man sowohl freie Veratrumssäure als auch ihre Glukuronidform. Der Mebeverinalkohol wird ebenfalls weiter verstoffwechselt, vor allem zu Konjugaten in Form von Glukuroniden und/oder Sulfaten. Der Hauptmetabolit im Plasma ist DMAC (demethylierte Carboxylsäure). Die Eliminationshalbwertszeit von DMAC im steady state ist 2,45 h. Bei Mehrfachgaben liegt c_{max} von DMAC für die überzogenen Tabletten mit 135 mg Mebeverinhydrochlorid bei 1670 ng/ml und t_{max} bei 1 Stunde liegt.

Elimination:

Mebeverin wird komplett metabolisiert, die Metaboliten werden nahezu vollständig über den Urin (<95%) ausgeschieden. Dabei wird es hauptsächlich durch Esterasen hydrolysiert, wodurch zunächst Veratrumssäure und Mebeverinalkohol entstehen. Veratrumssäure wird in den Urin ausgeschieden, ebenso Mebeverinalkohol, dieser jedoch zu einem Teil als korrespondierende Carboxylsäure (MAC) und um anderen als demethylierte Carboxylsäure (DMAC).

Pädiatrische Population

Es wurden keine Pharmakokinetikstudien an Kindern durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Während der Entwicklungsphase wurde mit Mebeverin in verschiedenen Tierspezies auf akute und (sub)chronische Toxizität getestet sowie Fortpflanzungsuntersuchungen durchgeführt.

Nach sehr hohen oralen und parenteralen Dosen weisen die Hauptsymptome in Tieren auf eine Beteiligung des ZNS mit Verhaltensstörungen (vorwiegend Tremor und krampfartige Zuckungen) hin.

Die Dosierungen, die in Studien mit Tieren verwendet wurden, überstiegen die Dosis, die für Menschen eingesetzt wird, um ein Vielfaches (40 mg/kg für Tiere versus 6 mg/kg für Menschen).

Die Reproduktionstoxizität von Mebeverin wurde in Tieren nur unzureichend untersucht. Die einmalige Verabreichung von bis zu 100 mg/kg/Tag an Ratten und Kaninchen ergab keinen Hinweis auf ein teratogenes Potential. Jedoch zeigten sich bei Ratten in Dosierungen, die der 2-fachen maximalen klinischen Dosis für Menschen entsprach, embryotoxische Effekte wie Wachstumsstörung und erhöhte embryonale Sterblichkeit. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nicht beobachtet.

Eine orale Fertilitätsstudie an weiblichen und männlichen Ratten bis zu einer Dosierung, die für Menschen eingesetzt wird, zeigte weder in der Generation F0 noch bei drei weiteren F1-Generationen schädigende Auswirkungen. Auch wurden bei beiden Spezies keine teratogenen Effekte beobachtet.

In *in vitro* und *in vivo* Studien mit Mebeverin konnten keine mutagenen oder klastogenen Wirkungen festgestellt werden. Da kein Verdacht auf ein karzinogenes Potential vorliegt, wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

In einer Studie zur Untersuchung der potentiellen Wirkung von Mebeverin und Mebeverinsäure auf das Alkohol-metabolisierende Cytochrom P 2E1 System, hemmten weder Mebeverin noch Mebeverinsäure das Isoenzym CYP2E1.

Die Wirkung von Mebeverin und Alkohol auf die motorische Koordination wurde an Ratten untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass weder Mebeverin allein noch in Kombination mit Alkohol Einfluss auf die motorische Koordinationsfähigkeit hat. Auch kam es durch Mebeverin zu keiner Steigerung der Alkoholwirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon, Talkum, Magnesiumstearat.

Tablettenüberzug:

Talkum, Saccharose, Gelatine, Gummi arabicum, Carnaubawachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium- und PVC-Folie.

Packungen zu 30 und 50 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung:

Abbott, Wien.

8. Zulassungsnummer:

17.445

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:

22. Dezember 1983 / 6. April 2011.

10. Stand der Information:

November 2012.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.