

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película.

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de eluxadolina.

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de eluxadolina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película en forma de cápsula modificada, de color amarillo pálido a castaño claro, de aproximadamente 7 mm x 17 mm, con la leyenda "FX75" grabada en una de las caras.

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película en forma de cápsula modificada, de color rosa-anaranjado a melocotón, de aproximadamente 8 mm x 19 mm, con la leyenda "FX100" grabada en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Truberzi está indicado en adultos para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de trastornos gastrointestinales.

La dosis recomendada es 200 mg al día (un comprimido de 100 mg, dos veces al día).

En pacientes que no toleran la dosis de 200 mg diarios (un comprimido de 100 mg, dos veces al día), se puede reducir la dosis a 150 mg al día (un comprimido de 75 mg dos veces al día).

Pacientes de edad avanzada

En principio, las recomendaciones generales sobre dosis se aplican también a los pacientes a partir de los 65 años de edad.

Sin embargo, dada la posibilidad de un aumento de la susceptibilidad a sufrir efectos adversos, se puede considerar iniciar el tratamiento con eluxadolina en una dosis de 150 mg diarios (un comprimido de 75 mg dos veces al día). Si esta dosis se tolera bien pero no resulta suficientemente efectiva, se puede aumentar la dosis a 200 mg diarios (un comprimido de 100 mg dos veces al día). Ver sección 4.4.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en base a la función renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la eluxadolina en niños de 0 a 18 años.

No se dispone de datos.

Se deben evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento de forma periódica en el contexto de la intensidad de los síntomas del paciente.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar con alimentos por la mañana y por la noche (ver sección 5.2).

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan una dosis (retraso de 4 horas), deben tomar la dosis siguiente a la hora habitual, y no tomar dos dosis a la vez para compensar la dosis omitida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la eluxadolina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Alcoholismo, abuso de alcohol, adicción al alcohol o consumo excesivo de alcohol crónico o agudo. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de pancreatitis aguda (ver sección 4.4).
- Obstrucción del árbol biliar y/o del conducto pancreático (por ejemplo, cálculos biliares, tumor, divertículo duodenal periampular), o enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi, conocidas o ante la sospecha de su existencia. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de espasmo del esfínter de Oddi (ver sección 4.4).
- Pacientes sin vesícula biliar (por ejemplo, por colecistectomía o agenesia). Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves de pancreatitis y/o espasmo del esfínter de Oddi (ver sección 4.4).
- Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de OATP1B1 (por ejemplo, ciclosporina).
- Antecedentes de pancreatitis, o enfermedades estructurales del páncreas, conocidas o ante la sospecha de su existencia, incluida obstrucción del conducto pancreático. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de pancreatitis aguda (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática (Clase A-C en la escala Child-Pugh). Estos pacientes corren el riesgo de presentar concentraciones significativamente elevadas de eluxadolina plasmática (ver las secciones 4.4 y 5.2).
- Antecedentes de estreñimiento crónico o severo, o secuelas de estreñimiento, u obstrucción gastrointestinal mecánica conocida o ante la sospecha de su existencia. Estos pacientes pueden estar en riesgo de complicaciones graves de obstrucción intestinal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pancreatitis

Existe un aumento del riesgo de pancreatitis con o sin espasmo del esfínter de Oddi (ver sección 4.3) en pacientes tratados con eluxadolina. Se han notificado casos graves que resultaron en hospitalización y muerte, principalmente en pacientes sin vesícula biliar. Truberzi está contraindicado en pacientes sin vesícula biliar y otros trastornos que aumenten el riesgo de desarrollar pancreatitis (ver sección 4.3). La mayoría de los casos notificados de pancreatitis grave sucedieron en la primera semana del inicio del tratamiento con eluxadolina, y algunos pacientes desarrollaron síntomas incluso tras la toma de una o dos dosis, aunque también se han notificado casos de pancreatitis tras un tratamiento de mayor duración.

Se debe informar a los pacientes y se les debe monitorizar en relación con los signos y síntomas sugestivos de pancreatitis, como por ejemplo dolor abdominal, que puede irradiar a la espalda o al hombro, náuseas y vómitos. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento con el fármaco y busquen atención médica si desarrollan estos síntomas durante el tratamiento con eluxadolina (ver sección 4.8).

Se debe indicar a todos los pacientes que no consuman alcohol durante el tratamiento con eluxadolina.

Espasmo del esfínter de Oddi

Dado el agonismo del receptor opioide μ de eluxadolina, existe la posibilidad de un mayor riesgo de espasmo del esfínter de Oddi, que podría provocar pancreatitis o elevación de las enzimas hepáticas asociada con dolor abdominal agudo (por ejemplo, dolor de tipo biliar) en pacientes que toman eluxadolina, especialmente en pacientes sin vesícula biliar (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Tras la comercialización, se han notificado reacciones adversas graves de espasmo del esfínter de Oddi con o sin pancreatitis que resultaron en hospitalización, principalmente en pacientes sin vesícula biliar. La mayoría de los casos notificados de espasmo grave del esfínter de Oddi sucedieron en la primera semana del inicio del tratamiento con eluxadolina y algunos pacientes desarrollaron síntomas tras la toma de una o dos dosis. Truberzi está contraindicado en pacientes sin vesícula biliar. Los pacientes con enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi conocida o ante la sospecha de su existencia y/o enfermedad pancreática o del tracto biliar, incluidos antecedentes de pancreatitis, no deben recibir Truberzi (ver sección 4.3).

Se debe indicar a los pacientes que suspendan el tratamiento inmediatamente y busquen atención médica si presentan síntomas que sugieran espasmo del esfínter de Oddi, tales como un agravamiento agudo del dolor abdominal (por ejemplo, dolor epigástrico o biliar agudo [es decir, en el cuadrante superior derecho]) que puede irradiarse hacia la espalda o el hombro, con o sin náuseas y vómitos. No se debe reiniciar la administración de Truberzi en los pacientes que hayan presentado obstrucción de conducto biliar o espasmo del esfínter de Oddi durante la administración de Truberzi (ver sección 4.3).

Estreñimiento

La eluxadolina puede causar estreñimiento. Evite su uso con otros medicamentos que puedan causar estreñimiento (ver sección 4.5). Si los pacientes presentan estreñimiento severo, se les debe indicar que suspendan el tratamiento con Truberzi y que busquen atención médica.

Se desconoce el riesgo de estreñimiento con eluxadolina en los pacientes con otros subtipos de SII, pero podría verse incrementado. Se debe tener cuidado al administrar eluxadolina en pacientes con SII cuyos hábitos intestinales varían con el tiempo.

Somnolencia y sedación

Existe la posibilidad de un aumento del riesgo de somnolencia y sedación al tomar eluxadolina (ver sección 4.8) en pacientes que pueden experimentar un aumento de los niveles plasmáticos, como por ejemplo los pacientes con una predisposición genética para un funcionamiento deficiente del transportador OATP1B1. Como es posible que se desconozca la predisposición genética del paciente, se recomienda monitorizar a los pacientes para detectar si existe un deterioro de las capacidades mentales o físicas necesarias para llevar a cabo actividades potencialmente peligrosas tales como conducir vehículos o utilizar máquinas (ver las secciones 4.7 y 4.8).

Dependencia del fármaco y potencial de uso abusivo

En función de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas (muy baja biodisponibilidad oral), se espera que la posibilidad de dependencia o uso abusivo de eluxadolina sea mínima.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, se observó una mayor frecuencia en la notificación de reacciones adversas en pacientes de 65 años de edad o mayores en los estudios clínicos. Sin embargo, los pacientes de 65 años de edad y mayores tratados con la dosis de 75 mg dos veces al día presentaron una tasa reducida de reacciones

adversas graves y reacciones adversas que provocaran la suspensión del medicamento, en comparación con los pacientes tratados con 100 mg dos veces al día (ver sección 4.8). En consecuencia, se puede considerar la dosis de 75 mg dos veces al día para esta población, pero se debe evaluar de forma periódica la relación beneficio-riesgo en el contexto de la intensidad de los síntomas (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se debe utilizar eluxadolina en niños ni adolescentes, ya que no ha sido estudiada en estas poblaciones (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En el caso de los participantes con insuficiencia renal terminal (IRT) aún no sometidos a diálisis, la exposición a la eluxadolina aumentó significativamente en comparación con los participantes sanos coincidentes con una función renal normal. Sin embargo, es improbable que semejante aumento sea de importancia clínica (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se debe utilizar eluxadolina en pacientes con insuficiencia hepática (Clase A-C según escala Child-Pugh) conocida o ante la sospecha de su existencia, o con antecedentes de insuficiencia hepática (ver sección 4.3).

Efecto de la variabilidad de la función del transportador OATP1B1 sobre los niveles plasmáticos

Los niveles plasmáticos aumentan en los pacientes con una predisposición genética para un funcionamiento deficiente del transportador OATP1B1, y en estos pacientes podría esperarse una mayor tasa de reacciones adversas, en especial con respecto a reacciones gastrointestinales, y reacciones en el SNC (ver sección 5.2).

Malabsorción de ácidos biliares

Un porcentaje relevante de pacientes con un diagnóstico de SII-D pueden verse afectados por la malabsorción de ácidos biliares como motivo potencial de los síntomas de SII-D. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de eluxadolina en este subgrupo de pacientes con SII-D.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que provocan estreñimiento

Si bien no se han demostrado interacciones farmacológicas directas, se debe evitar el uso crónico de loperamida con eluxadolina, ya que puede incrementarse el riesgo de estreñimiento. También se debe evitar el uso de eluxadolina con otros medicamentos que pueden provocar estreñimiento (por ejemplo, anticolinérgicos, opioides, etc.).

Inhibidores de OATP1B1

La administración conjunta de inhibidores de OATP1B1 (ciclosporina, gemfibrozilo, antirretrovirales [atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir], rifampicina) con eluxadolina puede aumentar la exposición a la eluxadolina (ver sección 5.2). No se debe administrar eluxadolina de forma concomitante con esos medicamentos (ver sección 4.3).

Sustratos de OATP1B1

Eluxadolina aumenta la exposición del sustrato de OATP1B1 rosuvastatina administrado de forma conjunta (ver sección 5.2) hasta en un 40% de la exposición total, lo que por lo general no se considera clínicamente relevante. No obstante, el efecto sobre otras estatinas que son sustratos de OATP1B1 más sensibles (por ejemplo, simvastatina y atorvastatina) puede ser más pronunciado. En consecuencia, se debe tener precaución en los pacientes que reciben dichos medicamentos, especialmente en dosis elevadas. Otros sustratos potencialmente afectados incluyen, por ejemplo, los "sartán" (valsartán, olmesartán).

Sustratos de CYP3A

La exposición sistémica a medicamentos metabolizados por CYP3A4 se puede ver reducida cuando se administran de forma concomitante con eluxadolina. Se puede producir pérdida de eficacia, en especial cuando se administran de forma concomitante con eluxadolina medicamentos con dosis bajas o estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de eluxadolina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Truberzi durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la eluxadolina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que la eluxadolina se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de la eluxadolina sobre la fertilidad. En ratas, no se observó ningún efecto sobre el apareamiento, la fertilidad ni los índices de fecundidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de eluxadolina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debido a los episodios de somnolencia y sedación observados en estudios clínicos, se deben tomar precauciones (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas (incidencia de >5%) fueron estreñimiento (7% y 8% de los pacientes que recibían 75 mg y 100 mg respectivamente), náuseas (8% y 7% de los pacientes que recibían 75 mg y 100 mg respectivamente), y dolor abdominal (6% y 7% de los pacientes que recibían 75 mg y 100 mg respectivamente). También pueden producirse reacciones adversas graves de pancreatitis (0,2% y 0,3% de los pacientes que recibían 75 mg y 100 mg respectivamente) y espasmo del esfínter de Oddi (0,2% de los pacientes que recibían 75 mg y 0,8% de los que recibían 100 mg).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento con eluxadolina a partir de ensayos clínicos e informes espontáneos se presentan según la Clasificación de Órganos del sistema MedDRA y la convención sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidos
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ⁶
Trastornos del sistema nervioso	Mareo		

	Somnolencia ¹		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal ² Vómitos Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico ⁴	Espasmo del esfínter de Oddi ³ Pancreatitis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción ⁵		
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento de ALT Aumento de AST		

¹ El término "somnolencia" incluye: somnolencia y sedación.

² El término "dolor abdominal" incluye: dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

³ El término "espasmo del esfínter de Oddi" incluye: manifestación como pancreatitis (los términos incluyen pancreatitis alcohólica, pancreatitis y pancreatitis aguda) y elevaciones de las enzimas hepáticas con dolor abdominal (los términos incluyen dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia y disfunción del esfínter de Oddi).

⁴ El término "enfermedad por reflujo gastroesofágico" incluye enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia y gastritis.

⁵ El término "erupción" incluye: dermatitis, dermatitis alérgica, erupción, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y urticaria idiopática.

⁶ El término "hipersensibilidad" incluye: anafilaxia, angioedema (por ejemplo, tumefacción de la cara o la garganta), disnea, sensación de opresión en la garganta y dolor o presión en el pecho, observados de forma espontánea en el periodo tras la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Estreñimiento

Aproximadamente el 50% de los acontecimientos de estreñimiento se produjeron dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento.

Los índices de estreñimiento grave fueron inferiores al 1% en los pacientes que recibían 75 mg y 100 mg de eluxadolina, y no hubo ninguna complicación grave del estreñimiento relacionada con el uso de eluxadolina en los estudios pivotaes. El 1% de los pacientes que recibían 75 mg y el 2% de los que recibían 100 mg interrumpieron el tratamiento o suspendieron temporalmente la administración por el estreñimiento, respectivamente, frente a <1% de los pacientes tratados con placebo. Se debe indicar a los pacientes que suspendan el medicamento y busquen atención médica si presentan estreñimiento severo (ver sección 4.4).

Espasmo del esfínter de Oddi

En los estudios clínicos, los episodios de espasmo del esfínter de Oddi se manifestaron en forma de elevación de las enzimas hepáticas asociada con dolor abdominal en 8 pacientes, pancreatitis en 1 paciente y dolor abdominal con elevación de lipasa inferior a 3 veces el límite superior de la normalidad en 1 paciente. El 80% (8/10) de los episodios de espasmo del esfínter de Oddi se presentaron dentro de la primera semana del tratamiento. Todos los casos se resolvieron con la interrupción de Truberzi, y la mejoría de los síntomas típicamente ocurrió al día siguiente. Todos los acontecimientos de espasmo del esfínter de Oddi se produjeron en pacientes sin vesícula biliar. En consecuencia, la eluxadolina está contraindicada en esta población y también en aquellos pacientes con problemas previos del tracto biliar (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4). No puede excluirse la ocurrencia de episodios de este tipo en pacientes con un tracto biliar intacto.

Pancreatitis

En los estudios clínicos se notificaron otros casos adicionales de pancreatitis no asociados con espasmo del esfínter de Oddi. De los 5 casos notificados, 3 estaban asociados con una ingesta excesiva

de alcohol, 1 con barro biliar, y en un caso, el paciente había suspendido la toma de eluxadolina dos semanas antes de la aparición de los síntomas.

Todos los episodios pancreáticos, estuvieran o no asociados con espasmo del esfínter de Oddi, fueron evaluados de forma retrospectiva como leves, lo que indica una ausencia de fallo orgánico y complicaciones locales o sistémicas. Todos los episodios pancreáticos se resolvieron con la normalización de la lipasa tras la interrupción de eluxadolina, y un 80% (4/5) se resolvió dentro de la semana posterior a la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

De los 1795 pacientes con SII-D incorporados a los estudios clínicos de eluxadolina y asignados para recibir 75 mg o 100 mg dos veces al día, 139 (7,7%) tenían como mínimo 65 años de edad, mientras 15 (0,8%) tenían como mínimo 75 años.

Hubo un aumento global en la frecuencia de reacciones adversas en la población de edad avanzada frente a los pacientes de <65 años de edad, que fue comparable en todos los grupos de tratamiento, incluyendo al de placebo.

La frecuencia de reacciones adversas graves, reacciones gastrointestinales y reacciones que provocaran la suspensión del fármaco tendió a ser menor para la dosis de 75 mg, en comparación con la dosis de 100 mg. En consecuencia, se puede utilizar la dosis de 75 mg dos veces al día en esta población (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Las dosis orales supraterapéuticas únicas de eluxadolina de hasta 1000 mg y las dosis intranasales únicas de hasta 200 mg se asociaron a una mayor incidencia reacciones adversas que una dosis única de 100 mg, especialmente reacciones gastrointestinales y del sistema nervioso central. Una sobredosis de eluxadolina puede dar lugar a síntomas derivados de una intensificación de los efectos farmacodinámicos conocidos del fármaco.

Manejo

En caso de sobredosis aguda, se debe observar cuidadosamente al paciente, y se le administrará el tratamiento estándar de soporte en la medida necesaria. Se debe considerar el lavado gástrico o la administración de carbón. Dada la acción de la eluxadolina en los receptores opioides, se debe considerar la administración de un antagonista narcótico de los receptores opioides μ , como por ejemplo naloxona. Considerando la breve semivida de la naloxona, puede ser necesario repetir la administración. En caso de administración de naloxona, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar la reaparición de síntomas de sobredosis, lo que puede indicar la necesidad de repetir la inyección de naloxona.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antipropulsivos, código ATC: A07DA06

Mecanismo de acción

La eluxadolina es un agonista mixto de los receptores opioides μ ($RO\mu$) y antagonista de los receptores opioides delta ($RO\delta$) de acción local. La eluxadolina es además un agonista de los receptores opioides kappa ($RO\kappa$). Las afinidades de unión (K_i) de la eluxadolina por los $RO\mu$ y $RO\delta$

humanos son 1,8 nM y 430 nM, respectivamente. No se ha determinado la afinidad de unión (K_i) de la eluxadolina por los RO κ humanos; sin embargo, la K_i por los RO κ de cerebelo de cobaya es 55 nM. En animales, la eluxadolina interactúa con los receptores opioides en el intestino. La eluxadolina ha demostrado eficacia para normalizar el tránsito gastrointestinal y la defecación en varios modelos de función gastrointestinal alterada inducida por estrés o post inflamación gastrointestinal en animales. La eluxadolina tiene una muy baja biodisponibilidad oral, y no ejerce ningún efecto mediado por el sistema nervioso central (SNC) detectable al ser administrada a animales por vía oral en dosis efectivas. La eluxadolina además revierte las respuestas hiperalgésicas en un modelo animal de dolor visceral agudo inducido por colitis.

Efectos farmacodinámicos

Como la biodisponibilidad es limitada, la actividad farmacodinámica de la eluxadolina se basa de forma predominante en la acción local dentro del tracto gastrointestinal. La falta de efectos farmacodinámicos sistémicos se ve respaldada por los resultados de un estudio sobre riesgo de abuso oral en consumidores de tipo recreativo de opioides, que indicó que dosis orales de hasta 1000 mg no producían una contracción significativa de las pupilas ni efectos placenteros significativos con el fármaco. Un estudio sobre riesgo de abuso con dosis intranasales de 100 mg y 200 mg de eluxadolina dio lugar a mayores concentraciones sistémicas de eluxadolina, que produjeron modificaciones en el diámetro de la pupila pero se asociaron a desagrado por el fármaco. En pacientes con SII-D, no se identificó ninguna señal de reacciones adversas mediadas por el sistema nervioso central. Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que, si se usa el medicamento según las instrucciones en dosis terapéuticas, los pacientes no presentarán efectos significativos del sistema nervioso central ni reacciones adversas consistentes con una droga de abuso.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de eluxadolina en pacientes con SII-D fueron establecidas en dos estudios multicéntricos multinacionales aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudios 1 y 2). Se reclutó un total de 1282 pacientes en el Estudio 1 (IBS-3001) y 1146 pacientes en el Estudio 2 (IBS-3002), que recibieron tratamiento con Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg o placebo dos veces al día. En general, los pacientes tenían una media de edad de 45 años (rango 18-80 años, con un 10% de al menos 65 años o más de edad), 66% mujeres, 86% blancos, 12% negros y 27% hispanos. Todos los pacientes satisfacían los criterios de Roma III para SII, y debían cumplir los siguientes criterios:

- un promedio de puntuaciones para peor dolor abdominal (PDA) en las últimas 24 horas de $>3,0$ en una escala de 0 a 10 durante la semana previa a la aleatorización.
- una puntuación diaria promedio de consistencia de las heces (según la Escala de Heces de Bristol, BSS) $\geq 5,5$ y un mínimo de 5 días con una puntuación BSS ≥ 5 en una escala de 1 a 7 durante la semana anterior a la aleatorización.
- un promedio de la puntuación de síntomas globales $>2,0$ en una escala de 0-4 (0 corresponde a sin síntomas, 1 corresponde a síntomas leves, 2 corresponde a síntomas moderados, 3 corresponde a síntomas intensos y 4 corresponde a síntomas muy intensos) en la semana previa a la aleatorización.

Los diseños de los estudios eran idénticos a lo largo de las primeras 26 semanas. El Estudio 1 (IBS-3001) continuó como doble ciego durante otras 26 semanas más para evaluar la seguridad a largo plazo (un total de 52 semanas de tratamiento), seguido por un periodo de seguimiento de 2 semanas. El Estudio 2 (IBS-3002) incluyó un periodo de 4 semanas como simple ciego, periodo de retirada de placebo tras la finalización del periodo de tratamiento de 26 semanas.

La eficacia de eluxadolina se evaluó utilizando un análisis general de respondedores, definido por la mejoría simultánea en la puntuación diaria de PDA de $\geq 30\%$ comparado con el promedio semanal al inicio, Y una reducción en la puntuación BSS a <5 como mínimo en el 50% de los días dentro de un intervalo temporal. Las mejorías en los síntomas globales del SII se evaluaron en función de una variable de eficacia de respuesta de alivio adecuado, definido como alcanzar un alivio adecuado de los síntomas de SII en el 50% de las semanas como mínimo, y de una variable de la respuesta en síntomas globales definido por una calificación diaria de los síntomas globales de "ninguno" a "leve" en un 50%

de los días como mínimo. Los resultados para las variables de eficacia se basaron en entradas cotidianas consignadas en un diario electrónico por los pacientes. Los resultados de eficacia para $\geq 50\%$ de los días con respuesta (variable principal de eficacia combinada) a lo largo de 6 meses se muestran en la Tabla 2. En ambos estudios clínicos, la proporción de pacientes respondedores en la variable combinada con Truberzi 100 mg dos veces al día fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico que con el placebo. La proporción de pacientes respondedores en la variable alivio adecuado fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para Truberzi 100 mg dos veces al día que para el placebo para el intervalo de 6 meses en ambos estudios. La proporción de pacientes respondedores en síntomas globales fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para Truberzi 100 mg dos veces al día que para el placebo para el intervalo de 6 meses en el Estudio 2, y numéricamente mayor que con el placebo en el Estudio 1. No se observaron diferencias de eficacia en función del sexo.

Tabla 2: Resultados de eficacia en estudios clínicos aleatorizados

	Estudio 1 (IBS 3001)			Estudio 2 (IBS 3002)		
	Truberzi 100 mg n=426	Truberzi 75 mg n=427	Placebo n=427	Truberzi 100 mg n=382	Truberzi 75 mg n=381	Placebo n=382
Respuesta Combinada						
Tasa de respondedores	29%	23%	19%	33%	30%	20%
Valores de p	<0,001	0,112		<0,001	0,001	
Respuesta para Dolor Abdominal						
Tasa de respondedores	47%	45%	43%	50%	48%	45%
Valores de p	0,355	0,852		0,148	0,448	
Respuesta de BSS <5						
Tasa de respondedores	34%	28%	24%	40%	34%	24%
Valores de p	0,001	0,186		<0,001	<0,001	
Respuesta de Alivio Adecuado						
Tasa de respondedores	49,5%	45,7%	40,0%	53,7%	52,8%	43,7%
Valores de p	0,005	0,097		0,006	0,013	
Respuesta de Síntomas Globales						
Tasa de respondedores	34,7%	35,1%	28,8%	43,2%	45,1%	34,3%
Valores de p	0,063	0,048		0,012	0,002	

Para la respuesta compuesta diaria, la eluxadolina comenzó a diferenciarse del placebo poco después de iniciar el tratamiento, con un efecto máximo observado a las 4-6 semanas, que se mantuvo a lo largo de todo el curso del tratamiento. Además, la proporción de pacientes respondedores en la variable compuesta para eluxadolina en cada uno de los intervalos de 4 semanas para los meses 1 a 6 fue mayor que con el placebo para ambas dosis en los dos estudios de fase 3, lo que demuestra que la eficacia se mantiene con el tratamiento continuo con eluxadolina.

El tratamiento con eluxadolina también dio lugar a mejoras significativas en los pacientes cuyos síntomas de SII-D no estaban adecuadamente controlados con el uso de loperamida antes de su incorporación al estudio.

Al aumentar el umbral para la respuesta de dolor abdominal a una mejoría $\geq 40\%$ o $\geq 50\%$ con respecto al inicio en peor dolor abdominal diario, la proporción de pacientes respondedores en dolor abdominal fue un 6%-7% mayor para eluxadolina 100 mg dos veces al día en comparación con el placebo, lo que resultó estadísticamente significativo ($P \leq 0,009$) para los datos combinados (Estudio 1 y Estudio 2).

Los pacientes que recibieron eluxadolina también notificaron reducciones significativas en la frecuencia de movimientos intestinales y distensión abdominal en comparación con el placebo, según lo demostrado por los cambios con respecto al inicio en los movimientos intestinales diarios y la puntuación para distensión abdominal en las semanas 12 y 26. Los pacientes que recibieron eluxadolina comunicaron aumentos significativos en los días sin urgencia, tanto para $\geq 50\%$ de días sin urgencias como para $\geq 75\%$ de días sin urgencia. Además, la eluxadolina mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes, según lo indicado por el cambio con respecto a la puntuación inicial en el cuestionario de calidad de vida en el síndrome de intestino irritable (IBS-QOL) en las semanas 12 y 26.

Durante el periodo de 4 semanas simple ciego de retirada en el Estudio 2 (IBS-3002), no se demostró ninguna evidencia de efecto rebote en la diarrea o el dolor abdominal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Truberzi en uno o más grupos de la población pediátrica en SII-D (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición sistémica de la eluxadolina tras la administración oral es baja, y es consistente con su acción local en el tracto gastrointestinal. El principio activo tiene una farmacocinética lineal, sin acumulación ante la dosificación diaria repetida dos veces al día. La semivida de eliminación plasmática media es de 5 horas, con una elevada variabilidad entre sujetos. La eluxadolina se elimina inalterada principalmente a través del sistema biliar, con un mínimo papel de los riñones en la eliminación. La eluxadolina no es inductor/inhibidor de las enzimas CYP principales; no obstante, la eluxadolina tiene un cierto potencial para la inactivación metabólica del CYP3A4. Es sustrato e inhibidor del transportador de captación hepática OATP1B1, y sustrato para el transportador de reflujo hepático MRP2. La insuficiencia hepática o la administración conjunta con ciclosporina provocan aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de eluxadolina.

Absorción

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la eluxadolina, pero se estima que es baja debido a la absorción limitada y los efectos de primer paso. La absorción de eluxadolina fue rápida en condiciones de ayuno, con una mediana del valor $T_{\text{máx}}$ de 2 horas. La administración de eluxadolina con una comida elevada en grasas disminuyó significativamente ambos valores de $C_{\text{máx}}$ (50%) y AUC (60%), sin ningún efecto sobre $T_{\text{máx}}$. Tras la administración de múltiples dosis orales dos veces al día, no se observó acumulación del principio activo.

Distribución

En un análisis farmacocinético por población, el volumen aparente de distribución estimado de la eluxadolina fue 27.100 l. En sujetos sanos, la eluxadolina se unió moderadamente (81%) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La eluxadolina se excreta principalmente en las heces, ya sea como principio activo no absorbido o a través del sistema biliar, con un mínimo papel de los riñones en la eliminación.

Estudios *in vitro* demostraron que la eluxadolina era estable en hepatocitos y en microsomas hepáticos e intestinales humanos, y que el único metabolito menor e inactivo detectado de la eluxadolina era el metabolito acilglucurónido (M11) formado a través de la glucuronidación de la fracción de ácido metoxibenzoico. Tras la administración de una dosis de 1000 mg por vía oral en voluntarios varones sanos, se detectó M11 en la orina, pero no en la circulación sistémica.

La eluxadolina existe predominantemente en forma de diastereómero (S,S) (>99%), y experimenta una conversión quiral escasa o nula *in vivo*.

La eluxadolina tiene un potencial bajo de interacciones farmacológicas en función de la limitada inhibición/inducción de CYP *in vitro*, y dado que la eluxadolina no es sustrato para las CYP en concentraciones clínicamente significativas.

Inhibidores de OATP1B1

La eluxadolina es un sustrato para el transportador de captación hepática OATP1B1. La administración conjunta de eluxadolina y ciclosporina (un inhibidor de OATP1B1) aumentó en aproximadamente 5 veces la exposición a la eluxadolina (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Inhibidores de MRP2

La eluxadolina es un sustrato para el transportador de reflujo hepático MRP2. La administración conjunta de eluxadolina y probenecid (inhibidor de MRP2) provocó un aumento de aproximadamente 1,4 vez en la exposición a la eluxadolina. No es necesario un ajuste de la dosis.

Sustratos de OATP1B1

La eluxadolina es un inhibidor del transportador de captación hepática OATP1B1. La administración conjunta de eluxadolina y rosuvastatina (un sustrato de OATP1B1) dio lugar a un aumento de hasta 1,4 veces en la exposición de la rosuvastatina y el metabolito activo principal, n-desmetilrosuvastatina, en comparación con la administración de rosuvastatina sola. No es necesario un ajuste de la dosis para los sustratos de OATP1B1 administrados en forma conjunta. Sin embargo, se debe tener precaución en los pacientes que reciben dosis altas de sustratos de OATP1B1 (ver sección 4.5).

Evaluación de interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* indican que la eluxadolina no es inductor de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, ni inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes. Se observó una leve inhibición de CYP2E1 (concentración inhibitoria 50% [CI₅₀] de aproximadamente 20 μM [11 μg/ml]), aunque no se espera que esto dé lugar a ninguna interacción clínicamente significativa. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos mostraron que la eluxadolina no es inhibidor directo de CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes [IC₅₀ = 450 μM], pero en microsomas intestinales humanos, la eluxadolina fue un inhibidor dependiente del metabolismo de CYP3A4 con una k_{inact} de 0,1 min⁻¹ y una K₋₁ de 450 μM (256 μg/ml). Sin embargo, en un estudio clínico realizado con sujetos sanos, la administración de eluxadolina 100 mg dos veces al día durante una semana, con una única dosis oral de 4 mg de midazolam, no produjo cambios en la C_{máx} de midazolam y produjo una reducción leve del AUC (~10%). La C_{máx} y el AUC del metabolito 1-hidroxi-midazolam aumentaron de forma aproximada en un 14% y un 7% respectivamente, lo que sugiere que eluxadolina puede ser un inductor leve de CYP3A4 y que puede reducir la exposición de sustratos de CYP3A4 administrados de forma concomitante (ver sección 4.5).

Los estudios *in vitro* indicaron que la eluxadolina es sustrato e inhibidor del transportador de captación hepática OATP1B1, y sustrato del transportador de reflujo hepático MRP2, y que no es ni sustrato ni inhibidor de los transportadores P-gp y BCRP.

Eliminación

Tras una única dosis oral de 300 mg [¹⁴C] de eluxadolina en sujetos varones sanos, el 82,2% de la eluxadolina total [¹⁴C] se recuperó en las heces en 336 horas, y menos del 1% se recuperó en la orina en 192 horas.

Poblaciones específicas

Sexo, edad, etnia

Dada la acción local de la eluxadolina en el tracto gastrointestinal, la baja F_{oral} y ausencia de metabolismo, se consideró innecesario hacer estudios clínicos prospectivos sobre diferencias en edad, índice de masa corporal (IMC), raza y sexo. Los datos farmacocinéticos para voluntarios sanos combinados de los estudios de fase 1 (utilizando la dosis única oral de 100 mg), analizados para detectar posibles diferencias en función del sexo, edad, raza e IMC, no mostraron ninguna diferencia significativa.

Insuficiencia renal

En el caso de los participantes con IRT aún no sometidos a diálisis, en comparación con participantes sanos coincidentes con una función renal normal, los valores de C_{máx} de eluxadolina plasmática y de

AUC_{0-t} aumentaron 2,2 veces y 4,2 veces, respectivamente. La eluxadolina sin modificar que se recuperó en la orina era de una dosis del 0,01% y del 0,05% en los participantes con IRT y participantes sanos, respectivamente. A pesar de que la exposición a la eluxadolina aumentó significativamente en los participantes con IRT aún no sometidos a diálisis en comparación con los participantes sanos coincidentes con una función renal normal, es improbable que semejante aumento sea de importancia clínica, ya que la media geométrica de C_{máx} y AUC_{0-t} en los participantes con IRT se encontraba en el mismo intervalo que el que se observó en varios estudios mayores en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática

La eliminación aparente de la eluxadolina se reduce marcadamente y aumenta la semivida en los pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3 y 4.4). Tras una única dosis oral de 100 mg en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática y sujetos sanos, los niveles plasmáticos de eluxadolina fueron en promedio 6 veces, 4 veces y 16 veces más elevados en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clase A, B y C en la escala Child-Pugh), respectivamente, mientras que la semivida aumentó 3-5 veces (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Haplotipos con una función deficiente de OATP1B1

Los niveles plasmáticos aumentan en los pacientes con una predisposición genética para un funcionamiento deficiente del transportador OATP1B1, y en estos pacientes podría esperarse una mayor tasa de reacciones adversas, en especial con respecto a reacciones gastrointestinales y reacciones en el SNC (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En ratas, la eluxadolina se excretó en la leche en forma aproximadamente proporcional a la dosis, con concentraciones máximas inferiores a las concentraciones plasmáticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina silicificada (E460);
Sílice coloidal anhidra (E551);
Crospovidona, tipo B (E1202);
Manitol (E421);
Estearato de magnesio (E572);
Alcohol polivinílico (E1203);
Dióxido de titanio (E171);
Macrogol 3350 (E1521);
Talco (E553b);
Óxido de hierro amarillo (E172);
Óxido de hierro rojo (E172).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PCTFE/PVC/Al con 14 comprimidos recubiertos con película. Tamaño de envases de 28, 56 y envases múltiples que contienen 168 (3 envases de 56) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1126/001-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 de septiembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACION CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Roehm-Strasse 2-4,
64331 Weiterstadt,
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

~~Medicamento~~ **A. ETIQUETADO**
con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA – 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 mg de eluxadolina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos
56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1126/001 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1126/002 28 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TRUBERZI 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETADO EXTERIOR (CON BLUE BOX- SOLO EN EL ENVASE MÚLTIPLE) – 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 mg de eluxadolina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.
Envase múltiple: 168 comprimidos (3 envases de 56).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1126/005 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TRUBERZI 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN INTERMEDIO (SIN BLUE BOX- SOLO EN ENVASE MÚLTIPLE) – 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 75 mg de eluxadolina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.
56 comprimidos. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1126/005 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TRUBERZI 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA – 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de eluxadolina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos
56 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1126/003 56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1126/004 28 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TRUBERZI 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ETIQUETADO EXTERIOR (CON BLUE BOX- SOLO EN EL ENVASE MÚLTIPLE) –
100 mg**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de eluxadolina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.
Envase múltiple: 168 comprimidos (3 envases de 56).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO
UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO
CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1126/006 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TRUBERZI 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN INTERMEDIO (SIN BLUE BOX- SOLO EN ENVASE MÚLTIPLE) – 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de eluxadolina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1126/006 168 comprimidos recubiertos con película (3 envases de 56)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TRUBERZI 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER – 75 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER – 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película.
eluxadolina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Allergan Pharmaceuticals International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: Información para el paciente

Truberzi 75 mg comprimidos recubiertos con película eluxadolina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Truberzi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Truberzi
3. Cómo tomar Truberzi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Truberzi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Truberzi y para qué se utiliza

Truberzi es un medicamento que contiene el principio activo eluxadolina. Se utiliza para tratar el síndrome de intestino irritable ("SII") con diarrea ("SII-D") en adultos.

El SII es un trastorno intestinal frecuente. Los principales síntomas del SII-D incluyen:

- dolor de estómago;
- molestia estomacal;
- diarrea;
- movimientos intestinales urgentes.

Truberzi actúa en la superficie del intestino para restablecer el funcionamiento normal de los intestinos y bloquear la sensación de dolor y molestia en los pacientes con SII-D.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Truberzi

No tome Truberzi:

- si es alérgico a la eluxadolina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene o ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas);
- si no tiene vesícula biliar de nacimiento, o si le ha sido extirpada quirúrgicamente;
- si tiene o ha tenido problemas con el consumo abusivo de alcohol, adicción al alcohol, o si bebe alcohol;
- si tiene o ha tenido algún bloqueo en la vesícula biliar, conductos biliares o el páncreas (como cálculos biliares, tumor, divertículo duodenal);

- si tiene o ha tenido enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi (un pequeño músculo redondo en la parte alta del abdomen que controla el flujo de bilis y fluidos pancreáticos hacia la parte superior del intestino);
- si tiene una enfermedad hepática con disminución de la función hepática;
- si ha tenido estreñimiento durante un tiempo o si el estreñimiento es el síntoma principal de su SII (denominado “SII con estreñimiento” [SII-E]);
- si tiene, o podría tener, un bloqueo en los intestinos;
- si toma medicamentos que pueden aumentar el nivel de la concentración de eluxadolina en la sangre (denominados inhibidores de OATP1B1, por ejemplo, ciclosporina).

Hable con su médico o su farmacéutico si no está seguro de que alguna de estas condiciones se aplique a su caso.

Advertencias y precauciones

Suspenda la administración de Truberzi y busque atención médica de inmediato si presenta cualquiera de las siguientes manifestaciones mientras esté tomando este medicamento:

- dolor nuevo o agravado en la zona del abdomen, con o sin náuseas y vómitos;
 - el dolor puede iniciarse poco después de empezar a tomar Truberzi. Puede sentir dolor en el lado derecho del abdomen o en el área superior del abdomen, justo debajo de las costillas. Puede que sienta como si el dolor se desplazara hacia la espalda o el hombro;
 - estos síntomas son poco frecuentes, y pueden indicar problemas de páncreas o del sistema de conductos biliares (por ejemplo, inflamación del páncreas o espasmo del esfínter de Oddi);
 - su riesgo de desarrollar problemas de páncreas o del sistema de conductos biliares puede ser más alto si bebe alcohol en exceso;
 - el espasmo del esfínter de Oddi por lo general desaparece al dejar de tomar Truberzi.
- estreñimiento severo.

Comuníquese a su médico:

- cuánto alcohol consume (por ejemplo, número de bebidas al día);
- si sufre cualquier efecto, como por ejemplo mareo y somnolencia.

Tenga especial cuidado si tiene 65 años de edad o más, ya que hay un mayor riesgo de que sufra determinados efectos adversos (ver sección 4).

Niños y adolescentes

Truberzi no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no hay información sobre el uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Truberzi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Evite el uso frecuente de loperamida (un medicamento utilizado para tratar la diarrea) si está tomando Truberzi, ya que podría aumentar el riesgo de estreñimiento. Evite tomar Truberzi con otros medicamentos que pueden provocar estreñimiento, como opioides (por ejemplo, fentanilo [utilizado para tratar el dolor]) o anticolinérgicos (por ejemplo, atropina [utilizada para tratar trastornos cardíacos, entre otras indicaciones]).

Algunos medicamentos pueden aumentar el nivel de Truberzi en la sangre. Estos medicamentos pueden incluir:

- ciclosporina (inmunosupresor utilizado para reducir la inflamación);
- gemfibrozilo (utilizado para disminuir los niveles de lípidos);
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir (antirretrovirales utilizados para tratar el VIH);
- rifampicina (antibiótico utilizado para tratar infecciones).

No tome Truberzi con ninguno de los medicamentos anteriores.

Truberzi puede aumentar el nivel en sangre de algunos medicamentos. Estos medicamentos pueden incluir:

- rosuvastatina (estatina utilizada para tratar el colesterol alto y para prevenir enfermedades cardiovasculares);
- valsartán y olmesartán (utilizados para tratar la hipertensión).

Truberzi puede reducir la concentración de algunos medicamentos en sangre. Estos medicamentos pueden incluir:

- eritromicina (utilizada para tratar infecciones);
- midazolam (medicamento utilizado para sedar al paciente para, por ejemplo, someterlo a procedimientos endoscópicos);
- nifedipino (utilizado para tratar la hipertensión);
- alfentanilo, fentanilo (analgésico opiáceo utilizado para tratar el dolor);
- dihidroergotamina, ergotamina (utilizada para tratar la migraña);
- pimozida (utilizada para tratar trastornos mentales);
- quinidina (utilizada para tratar trastornos cardíacos);
- sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores utilizados para el control de la respuesta inmunitaria del organismo).

Si está utilizando cualquiera de estos medicamentos, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Truberzi. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

No se debe administrar Truberzi durante el embarazo o la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Truberzi afecte su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, mientras toma Truberzi puede experimentar efectos adversos como somnolencia o mareos, que podrían afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas mientras esté tomando este medicamento hasta no saber cómo lo afecta.

3. Cómo tomar Truberzi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis habitual recomendada es un comprimido de 100 mg dos veces al día.

Su médico puede indicarle una dosis más baja de un comprimido de 75 mg dos veces al día, si usted:

- tiene 65 años de edad o más;
- no tolera la dosis de 100 mg;

Los comprimidos se deben tomar por vía oral con alimentos, por la mañana y por la noche.

Si toma más Truberzi del que debe

Si ha tomado más Truberzi del que debe, informe a su médico o busque asistencia médica urgente.

Si olvidó tomar Truberzi

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la dosis siguiente a la siguiente hora programada, y continúe en la forma habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Truberzi

No suspenda la toma de Truberzi sin hablar antes con su médico, ya que sus síntomas pueden empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Suspenda la toma de Truberzi y procure atención médica de inmediato si se produce la aparición o agravamiento del dolor de estómago, con o sin náuseas y vómitos, mientras esté tomando Truberzi. Estos síntomas se producen de forma poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas), y pueden indicar problemas de páncreas o del sistema de conductos biliares (por ejemplo, inflamación del páncreas o espasmo del esfínter de Oddi).

Se han producido reacciones alérgicas graves en algunas personas tras tomar 1 o 2 dosis de Truberzi. Deje de tomar Truberzi inmediatamente y acuda a urgencias si presenta signos o síntomas de una reacción alérgica, entre los que se incluyen:

- hinchazón en la cara, labios, boca, lengua y/o garganta;
- falta de aire u otros problemas respiratorios;
- dolor o presión en el pecho;
- picor;
- erupción cutánea;
- urticaria.

Se ha observado un estreñimiento severo que puede suponer el ingreso en el hospital tras el uso de Truberzi. Deje de tomar Truberzi y llame a su médico inmediatamente si desarrolla un estreñimiento severo durante el tratamiento con Truberzi.

Evite el uso de Truberzi con otros medicamentos que puedan causar estreñimiento (ver sección 2: Otros medicamentos y Truberzi).

Otros efectos adversos pueden incluir:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- mareos;
- somnolencia;
- estreñimiento;
- náuseas;
- dolor de estómago;
- vómitos;
- gases (flatulencia);
- sensación de hinchazón;
- acidez o reflujo ácido;
- erupción;
- anomalías en los resultados de los análisis de sangre (aumento del nivel de determinadas enzimas hepáticas).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posible efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Truberzi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Truberzi

- El principio activo es eluxadolina. Cada comprimido contiene 75 mg de eluxadolina.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina silicificada (E460); sílice coloidal anhidra (E551); crospovidona, tipo B (E1202); manitol (E421) y estearato de magnesio (E572).
Película de recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203); dióxido de titanio (E171); macrogol 3350 (E1521); talco (E553b); óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos en forma de cápsula modificada, de color amarillo a castaño claro, y con la inscripción "FX75" en una de las caras.

Los comprimidos están envasados en blísteres de PCTFE/PVC/Al. Truberzi se encuentra disponible en envases que contienen 28 o 56 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples de 168 comprimidos recubiertos con película, los cuales incluyen 3 cajas de 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

Responsable de la fabricación

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Roehm-Strasse 2-4,
64331 Weiterstadt,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg/Nederland**

Allergan n.v
Tél /Tel : +32 (0)2 351 24 24

Česká republika

Allergan CZ s.r.o.
Tel: +420 800 188 818

Deutschland

Allergan GmbH
Tel: + 49 69 92038-1050

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige

Allergan Norden AB
Tlf/Puh/Tel: + 4580884560 (DK);
+ 47 80 01 04 97 (NO);
+ 358 800 115 003 (FI);
+ 46 8 594 100 00 (SE)

Ελλάδα/ Κύπρος

Allergan Hellas Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 74 73 300

España

Allergan S.A.
Tel: + 34 91 807 6130

France

Allergan France SAS
Tél: +33 (0)1 49 07 83 00

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: +385 1 6646 563

България

Алерган България ЕООД
Тел.: +359 (0) 800 20 280

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Allergan S.p.A
Tel: + 39 06 509 562 90

Ireland/Malta

Allergan Pharmaceuticals International
Limited
Tel: +1800 931 787 (IE)
+ 356 27780331 (MT)

Latvija/Lietuva/Eesti

Allergan Baltics UAB
Tel: + 371 676 60 831 (LV);
+ 37 052 072 777 (LT);
+ 37 2634 6109 (ET)

Magyarország

Allergan Hungary Kft.
Tel.: +36 80 100 101

Österreich

Pharm-Allergan GmbH
Tel: +43 1 99460 6355

Polska

Allergan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 256 3700

Portugal

Profarin Lda
Tel: + 351 21 4253242

România

Allergan S.R.L.
Tel: +40 21 301 53 02

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 (0) 590 848 40

Slovenská republika

Allergan SK s.r.o.
Tel: +421 800 221 223

United Kingdom

Allergan Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 494026

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: Información para el paciente

Truberzi 100 mg comprimidos recubiertos con película eluxadolina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Truberzi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Truberzi
3. Cómo tomar Truberzi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Truberzi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Truberzi y para qué se utiliza

Truberzi es un medicamento que contiene el principio activo eluxadolina. Se utiliza para tratar el síndrome de intestino irritable ("SII") con diarrea ("SII-D") en adultos.

El SII es un trastorno intestinal frecuente. Los principales síntomas del SII-D incluyen:

- dolor de estómago;
- molestia estomacal;
- diarrea;
- movimientos intestinales urgentes.

Truberzi actúa en la superficie del intestino para restablecer el funcionamiento normal de los intestinos y bloquear la sensación de dolor y molestia en los pacientes con SII-D.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Truberzi

No tome Truberzi:

- si es alérgico a la eluxadolina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene o ha tenido pancreatitis (inflamación del páncreas);
- si no tiene vesícula biliar de nacimiento, o si le ha sido extirpada quirúrgicamente;
- si tiene o ha tenido problemas con el consumo abusivo de alcohol, adicción al alcohol, o si bebe alcohol;
- si tiene o ha tenido algún bloqueo en la vesícula biliar, conductos biliares o el páncreas (como cálculos biliares, tumor, divertículo duodenal);

- si tiene o ha tenido enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi (un pequeño músculo redondo en la parte alta del abdomen que controla el flujo de bilis y fluidos pancreáticos hacia la parte superior del intestino);
- si tiene una enfermedad hepática con disminución de la función hepática;
- si ha tenido estreñimiento durante un tiempo o si el estreñimiento es el síntoma principal de su SII (denominado “SII con estreñimiento” [SII-E]);
- si tiene, o podría tener, un bloqueo en los intestinos;
- si toma medicamentos que pueden aumentar el nivel de la concentración de eluxadolina en la sangre (denominados inhibidores de OATP1B1, por ejemplo, ciclosporina).

Hable con su médico o su farmacéutico si no está seguro de que alguna de estas condiciones se aplique a su caso.

Advertencias y precauciones

Suspenda la administración de Truberzi y busque atención médica de inmediato si presenta cualquiera de las siguientes manifestaciones mientras esté tomando este medicamento:

- dolor nuevo o agravado en la zona del abdomen, con o sin náuseas y vómitos;
 - el dolor puede iniciarse poco después de empezar a tomar Truberzi. Puede sentir dolor en el lado derecho del abdomen o en el área superior del abdomen, justo debajo de las costillas. Puede que sienta como si el dolor se desplazara hacia la espalda o el hombro;
 - estos síntomas son poco frecuentes, y pueden indicar problemas de páncreas o del sistema de conductos biliares (por ejemplo, inflamación del páncreas o espasmo del esfínter de Oddi);
 - su riesgo de desarrollar problemas de páncreas o del sistema de conductos biliares puede ser más alto si bebe alcohol en exceso;
 - el espasmo del esfínter de Oddi por lo general desaparece al dejar de tomar Truberzi.
- estreñimiento severo.

Comuníquese a su médico:

- cuánto alcohol consume (por ejemplo, número de bebidas al día);
- si sufre cualquier efecto, como por ejemplo mareo y somnolencia.

Tenga especial cuidado si tiene 65 años de edad o más, ya que hay un mayor riesgo de que sufra determinados efectos adversos (ver sección 4).

Niños y adolescentes

Truberzi no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no hay información sobre el uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Truberzi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Evite el uso frecuente de loperamida (un medicamento utilizado para tratar la diarrea) si está tomando Truberzi, ya que podría aumentar el riesgo de estreñimiento. Evite tomar Truberzi con otros medicamentos que pueden provocar estreñimiento, como opioides (por ejemplo, fentanilo [utilizado para tratar el dolor]) o anticolinérgicos (por ejemplo, atropina [utilizada para tratar trastornos cardíacos, entre otras indicaciones]).

Algunos medicamentos pueden aumentar el nivel de Truberzi en la sangre. Estos medicamentos pueden incluir:

- ciclosporina (inmunosupresor utilizado para reducir la inflamación);
- gemfibrozilo (utilizado para disminuir los niveles de lípidos);
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir (antirretrovirales utilizados para tratar el VIH);
- rifampicina (antibiótico utilizado para tratar infecciones).

No tome Truberzi con ninguno de los medicamentos anteriores.

Truberzi puede aumentar el nivel en sangre de algunos medicamentos. Estos medicamentos pueden incluir:

- rosuvastatina (estatina utilizada para tratar el colesterol alto y para prevenir enfermedades cardiovasculares);
- valsartán y olmesartán (utilizados para tratar la hipertensión).

Truberzi puede reducir la concentración de algunos medicamentos en sangre. Estos medicamentos pueden incluir:

- eritromicina (utilizada para tratar infecciones);
- midazolam (medicamento utilizado para sedar al paciente para, por ejemplo, someterlo a procedimientos endoscópicos);
- nifedipino (utilizada para tratar la hipertensión);
- alfentanilo, fentanilo (analgésico opioide utilizado para tratar el dolor);
- dihidroergotamina, ergotamina (utilizada para tratar la migraña);
- pimozida (utilizada para tratar trastornos mentales);
- quinidina (utilizada para tratar trastornos cardíacos);
- sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores utilizados para el control de la respuesta inmunitaria del organismo).

Si está utilizando cualquiera de estos medicamentos, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Truberzi. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

No se debe administrar Truberzi durante el embarazo o la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Truberzi afecte su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, mientras toma Truberzi puede experimentar efectos adversos como somnolencia o mareos, que podrían afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas mientras esté tomando este medicamento hasta no saber cómo lo afecta.

3. Cómo tomar Truberzi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido de 100 mg, dos veces al día.

Los comprimidos se deben tomar por vía oral con alimentos, por la mañana y por la noche.

Si toma más Truberzi del que debe

Si ha tomado más Truberzi del que debe, informe a su médico o busque asistencia médica urgente.

Si olvidó tomar Truberzi

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la dosis siguiente a la siguiente hora programada, y continúe en la forma habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Truberzi

No suspenda la toma de Truberzi sin hablar antes con su médico, ya que sus síntomas pueden empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Suspenda la toma de Truberzi y procure atención médica de inmediato si se produce la aparición o agravamiento del dolor de estómago, con o sin náuseas y vómitos, mientras esté tomando Truberzi. Estos síntomas se producen de forma poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas), y pueden indicar problemas de páncreas o del sistema de conductos biliares (por ejemplo, inflamación del páncreas o espasmo del esfínter de Oddi).

Se han producido graves reacciones alérgicas en algunas personas tras tomar 1 o 2 dosis de Truberzi. Deje de tomar Truberzi inmediatamente y acuda a urgencias si presenta signos o síntomas de una reacción alérgica, entre los que se incluyen:

- hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta;
- falta de aire u otros problemas respiratorios;
- dolor o presión en el pecho;
- picor;
- erupción cutánea;
- urticaria.

Se ha observado un estreñimiento severo que puede suponer el ingreso en el hospital tras el uso de Truberzi. Deje de tomar Truberzi y llame a su médico inmediatamente si desarrolla un estreñimiento severo durante el tratamiento con Truberzi.

Evite el uso de Truberzi con otros medicamentos que puedan causar estreñimiento (ver sección 2: Otros medicamentos y Truberzi).

Otros efectos adversos pueden incluir:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- mareos;
- somnolencia;
- estreñimiento;
- náuseas;
- dolor de estómago;
- vómitos;
- gases (flatulencia);
- sensación de hinchazón;
- acidez o reflujo ácido;
- erupción;
- anomalías en los resultados de los análisis de sangre (aumento del nivel de determinadas enzimas hepáticas).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posible efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Truberzi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Truberzi

- El principio activo es eluxadolina. Cada comprimido contiene 100 mg de eluxadolina.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina silicificada (E460); sílice coloidal anhidra (E551); crospovidona, tipo B (E1202); manitol (E421) y estearato de magnesio (E572).
Película de recubrimiento: alcohol polivinílico (E1203); dióxido de titanio (E171); macrogol 3350 (E1521); talco (E553b); óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos en forma de cápsula modificada, de color rosa-anaranjado a melocotón, y con la inscripción "FX100" en una de las caras.

Los comprimidos están envasados en blísteres de PCTFE/PVC/Al. Truberzi se encuentra disponible en envases que contienen 28 o 56 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples de 168 comprimidos recubiertos con película, los cuales incluyen 3 cajas de 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlanda

Responsable de la fabricación

Warner Chilcott Deutschland GmbH
Dr.-Otto-Roehm-Strasse 2-4,
64331 Weiterstadt,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg/Nederland**

Allergan n.v
Tél /Tel : +32 (0)2 351 24 24

Česká republika

Allergan CZ s.r.o.
Tel: +420 800 188 818

Deutschland

Allergan GmbH
Tel: + 49 69 92038-1050

Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige

Allergan Norden AB
Tlf/Puh/Tel: + 4580884560 (DK);
+ 47 80 01 04 97 (NO);
+ 358 800 115 003 (FI);
+ 46 8 594 100 00 (SE)

Ελλάδα/ Κύπρος

Allergan Hellas Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 74 73 300

España

Allergan S.A.
Tel: + 34 91 807 6130

France

Allergan France SAS
Tél: +33 (0)1 49 07 83 00

Hrvatska

Ewopharma d.o.o.
Tel: +385 1 6646 563

България

Алерган България ЕООД
Тел.: +359 (0) 800 20 280

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Allergan S.p.A
Tel: + 39 06 509 562 90

Ireland/Malta

Allergan Pharmaceuticals International
Limited
Tel: +1800 931 787 (IE)
+ 356 27780331 (MT)

Latvija/Lietuva/Eesti

Allergan Baltics UAB
Tel: + 371 676 60 831 (LV);
+ 37 052 072 777 (LT);
+ 37 2634 6109 (ET)

Magyarország

Allergan Hungary Kft.
Tel.: +36 80 100 101

Österreich

Pharm-Allergan GmbH
Tel: +43 1 99460 6355

Polska

Allergan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 256 3700

Portugal

Profarm Lda
Tel: + 351 214253242

România

Allergan S.R.L.
Tel: +40 21 301 53 02

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: + 386 (0) 590 848 40

Slovenská republika

Allergan SK s.r.o.
Tel: +421 800 221 223

United Kingdom

Allergan Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 494026

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada