

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés.

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'eluxadoline.

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'eluxadoline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune pâle à brun clair mesurant environ 7 mm x 17 mm, portant l'inscription « FX75 » gravée sur une face.

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur rose-orange à pêche mesurant environ 8 mm x 19 mm, portant l'inscription « FX100 » gravée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Truberzi est indiqué chez l'adulte dans le traitement du syndrome du côlon irritable associé à une diarrhée (SCI-D).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des affections gastro-intestinales.

La dose recommandée est de 200 mg par jour (un comprimé de 100 mg deux fois par jour).

Chez les patients qui ne peuvent pas tolérer la dose de 200 mg par jour (un comprimé de 100 mg deux fois par jour), la dose peut être diminuée à 150 mg par jour (un comprimé de 75 mg deux fois par jour).

Patients âgés

En principe, les recommandations posologiques générales s'appliquent également aux patients âgés de 65 ans et plus. Cependant, du fait de la possibilité d'une prédisposition accrue à présenter des effets

indésirables, il peut être envisagé d'instaurer le traitement par l'eluxadoline à la dose de 150 mg par jour (un comprimé de 75 mg deux fois par jour). Si cette dose est bien tolérée mais n'est pas suffisamment efficace, elle peut ensuite être augmentée à 200 mg par jour (un comprimé de 100 mg deux fois par jour). Voir rubrique 4.4.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie lié à la fonction rénale n'est requis. (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'eluxadoline chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être évalué à intervalles réguliers dans le contexte de la sévérité des symptômes du patient.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas le matin et le soir (voir rubrique 5.2).

Les patients doivent être informés qu'en cas d'oubli d'une dose (retard de 4 heures), ils doivent prendre la dose suivante au moment habituel et qu'ils ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'eluxadoline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Alcoolisme, consommation excessive d'alcool, addiction à l'alcool ou abus d'alcool chronique ou aigu. Ces patients présentent un risque accru de pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4).
- Obstruction connue ou suspicion d'obstruction des voies biliaires et/ou des canaux pancréatiques (par exemple lithiase biliaire, tumeur, diverticule duodénal péri-ampullaire), ou maladie ou dysfonctionnement du sphincter d'Oddi. Ces patients présentent un risque accru de spasme du sphincter d'Oddi (voir rubrique 4.4).
- Patients n'ayant pas de vésicule biliaire (en raison d'une cholécystectomie ou d'une agénésie). Ces patients présentent un risque accru de développement d'effets indésirables graves telles qu'une pancréatite et/ou un spasme du sphincter d'Oddi (voir rubrique 4.4).
- Traitement par des inhibiteurs puissants de l'OATP1B1 (par exemple ciclosporine).
- Antécédents de pancréatite ou pathologies structurales du pancréas connues ou suspectées, y compris obstruction des canaux pancréatiques. Ces patients présentent un risque accru de pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique (classes A à C de Child-Pugh). Ces patients présentent un risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques d'eluxadoline (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Antécédents de constipation chronique ou sévère ou de séquelles de constipation ou d'obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée. Ces patients peuvent présenter un risque de complications sévères d'occlusion intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pancréatite

Il existe une augmentation du risque de pancréatite avec ou sans spasme du sphincter d'Oddi (voir rubrique 4.3) chez les patients traités par eluxadoline. Des cas graves, ayant entraîné une hospitalisation et un décès, ont été rapportés, principalement chez des patients sans vésicule biliaire. Truberzi est contre-indiqué chez les patients sans vésicule biliaire et présentant d'autres pathologies augmentant le risque de pancréatite (voir rubrique 4.3). La plupart des cas de pancréatite grave sont survenus dans la semaine suivant l'instauration du traitement par eluxadoline et chez certains patients

des symptômes sont apparus après seulement une ou deux doses, mais des cas de pancréatite survenant après un traitement plus long ont aussi été rapportés.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes suggérant l'apparition d'une pancréatite, par exemple douleurs abdominales pouvant irradier dans le dos ou l'épaule, nausées et vomissements, et l'apparition de ces signes et symptômes doit être surveillée. Les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter le traitement et de consulter un médecin en cas d'apparition de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

Tous les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas consommer d'alcool pendant le traitement par eluxadoline.

Spasme du sphincter d'Oddi

Du fait de l'activité agoniste de l'eluxadoline sur les récepteurs opioïdes mu, il existe un risque potentiel accru de spasme du sphincter d'Oddi, entraînant une pancréatite ou une augmentation des enzymes hépatiques accompagnée de douleurs abdominales aiguës (par exemple une douleur biliaire) chez les patients traités par l'eluxadoline, en particulier chez les patients n'ayant pas de vésicule biliaire (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des effets indésirables graves post-commercialisation telles qu'un spasme du sphincter d'Oddi avec ou sans pancréatite ayant entraîné une hospitalisation ont été rapportées, principalement chez les patients sans vésicule biliaire. La plupart des cas rapportés de spasme du sphincter d'Oddi grave sont survenus dans la semaine suivant l'instauration du traitement par l'eluxadoline, et chez certains patients, des symptômes sont apparus après seulement une ou deux doses. Truberzi est contre-indiqué chez les patients sans vésicule biliaire. Les patients présentant une maladie ou un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi connus ou suspectés et/ou une maladie des canaux biliaires ou du pancréas, incluant des antécédents de pancréatite, ne doivent pas prendre Truberzi (voir rubrique 4.3). Les patients doivent être informés de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter un médecin s'ils présentent des symptômes évocateurs d'un spasme du sphincter d'Oddi tels qu'une aggravation subite des douleurs abdominales (par exemple douleur épigastrique ou biliaire aiguë (c'est-à-dire dans le quadrant supérieur droit) pouvant irradier dans le dos ou l'épaule, avec ou sans nausées et vomissements. Truberzi ne doit pas être pris à nouveau chez les patients ayant développé une obstruction des canaux biliaires ou un spasme du sphincter d'Oddi pendant le traitement par Truberzi (voir rubrique 4.3).

Constipation

L'eluxadoline peut entraîner une constipation. Éviter toute utilisation d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une constipation (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés qu'en cas d'apparition d'une constipation sévère, ils doivent arrêter de prendre Truberzi et consulter un médecin.

Le risque de constipation pendant le traitement par l'eluxadoline chez les patients présentant d'autres sous-types de SCI n'est pas connu, mais peut être majoré.

La prudence s'impose en cas d'administration de l'eluxadoline chez des patients présentant un SCI dont le transit intestinal varie au cours du temps.

Somnolence et sédation

Il existe un risque potentiellement augmenté de somnolence et de sédation pendant le traitement par l'eluxadoline (voir rubrique 4.8) chez les patients susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques augmentées, par exemple les patients ayant une prédisposition génétique entraînant un mauvais fonctionnement du transporteur OATP1B1. La prédisposition génétique d'un patient pouvant être inconnue, il est recommandé de surveiller les patients pour détecter des altérations des capacités mentales ou physiques nécessaires pour effectuer des activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Pharmacodépendance et potentiel d'abus

Sur la base des propriétés physico-chimiques et biopharmaceutiques (biodisponibilité orale très faible), un risque minimal d'abus ou de pharmacodépendance est attendu avec l'eluxadoline.

Populations particulières

Patients âgés

Globalement, la fréquence d'événements indésirables était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques. Cependant, il a été observé chez les patients âgés de 65 ans et plus traités à la dose de 75 mg deux fois par jour, un taux plus faible d'événements indésirables graves et d'événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement comparativement à ceux traités à la dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, la dose de 75 mg deux fois par jour peut être envisagée pour cette population, mais son rapport bénéfice/risque doit être évalué régulièrement en fonction de la sévérité des symptômes du patient (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

L'eluxadoline ne doit pas être utilisée chez les enfants et adolescents car elle n'a pas été étudiée dans cette population (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) qui ne sont pas encore sous dialyse, l'exposition à l'eluxadoline était sensiblement plus élevée que chez les sujets sains appariés présentant une fonction rénale normale. Cependant, une telle augmentation est peu susceptible de présenter une importance clinique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

L'eluxadoline ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des antécédents de, ou présentant, une insuffisance hépatique connue ou suspectée (classes A à C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Effet de la variabilité de la fonction du transporteur OATP1B1 sur les concentrations plasmatiques

Les concentrations plasmatiques sont augmentées chez les patients ayant une prédisposition génétique entraînant un mauvais fonctionnement du transporteur OATP1B1 et un taux plus élevé d'effets indésirables, en particulier gastro-intestinaux, ainsi que sur le SNC, pourrait être attendu chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Malabsorption des acides biliaires

Un pourcentage significatif de patients ayant un diagnostic de SCI-D peut présenter une malabsorption des acides biliaires qui peut être une raison éventuelle des symptômes du SCI-D. La sécurité et l'efficacité de l'eluxadoline dans ce sous-groupe de patients atteints de SCI-D n'ont pas été établies.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments provoquant une constipation

Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'interactions médicamenteuses directes, l'utilisation chronique de l'opéramide avec l'eluxadoline doit être évitée, car cela peut augmenter le risque de constipation. L'utilisation de l'eluxadoline avec d'autres médicaments pouvant causer une constipation doit également être évitée (par exemple anticholinergiques, opioïdes, etc.).

Inhibiteurs de l'OATP1B1

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'OATP1B1 (ciclosporine, gemfibrozil, antirétroviraux (atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir), rifampicine) et d'eluxadoline peut augmenter l'exposition à l'eluxadoline (voir rubrique 5.2). L'eluxadoline ne doit pas être administrée en association avec ces médicaments (voir rubrique 4.3).

Substrats de l'OATP1B1

En cas d'administration concomitante, l'eluxadoline entraîne une augmentation de l'exposition à un substrat de l'OATP1B1 ; la rosuvastatine (voir rubrique 5.2) allant jusqu'à 40 % de l'exposition totale, ce qui n'est généralement pas considéré comme cliniquement pertinent. Les effets sur d'autres statines qui sont des substrats de l'OATP1B1 à plus forte affinité (par exemple la simvastatine et

l'atorvastatine) peuvent toutefois être plus prononcés. La prudence s'impose donc chez les patients recevant ces médicaments, en particulier à des doses élevées. Les autres substrats pouvant être concernés incluent par exemple les sartans (valsartan, olméstartan).

Substrats du CYP3A

L'exposition systémique aux médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut être diminuée en cas de co-administration avec l'eluxadoline. Une perte d'efficacité peut être observée, en particulier lorsque des médicaments faiblement dosés ou à marge thérapeutique étroite (par exemple alfentanil, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus) sont administrés de façon concomitante avec de l'eluxadoline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'eluxadoline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Truberzi pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'eluxadoline est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'eluxadoline dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Truberzi en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'eluxadoline sur la fertilité humaine. Chez le rat, il n'a pas été observé d'effet sur la reproduction, la fertilité et les indices de fécondité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'eluxadoline a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Compte-tenu des cas de somnolence et de sédation observés durant les études cliniques, la prudence est recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) rapportés étaient : constipation (7 % et 8 % des patients recevant les doses de 75 mg et 100 mg respectivement), nausées (8 % et 7 % des patients recevant les doses de 75 mg et 100 mg respectivement) et douleurs abdominales (6 % et 7 % des patients recevant les doses de 75 mg et 100 mg respectivement). Des effets indésirables graves tels que pancréatite (0,2 % et 0,3 % des patients recevant les doses de 75 mg et 100 mg respectivement) et spasme du sphincter d'Oddi (0,2 % des patients recevant la dose de 75 mg et 0,8 % des patients recevant la dose de 100 mg) peuvent également survenir.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants liés au traitement par l'eluxadoline à partir d'essais cliniques et de signalements spontanés sont présentés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA et les conventions en matière de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| <i>Classe de systèmes d'organes</i> | <i>Fréquent</i> | <i>Peu fréquent</i> | <i>Inconnu</i> |
|--|---|--|-------------------------------|
| <i>Affections du système immunitaire</i> | | | Hypersensibilité ⁶ |
| <i>Affections du système nerveux</i> | Sensation vertigineuse Somnolence ¹ | | |
| <i>Affections gastro-intestinales</i> | Constipation Nausées Douleur abdominale ² Vomissement Flatulence Distension abdominale Reflux gastro-œsophagien ⁴ | Spasme du sphincter d'Oddi ³ Pancréatite | |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> | Rash ⁵ | | |
| <i>Investigations</i> | Augmentation des ALAT Augmentation des ASAT | | |

¹ Le terme « somnolence » inclut : somnolence et sédation.

² Le terme « douleurs abdominales » inclut : douleur abdominale, douleur abdominale basse et douleur abdominale haute.

³ Le terme « spasme du sphincter d'Oddi » inclut : manifestation sous forme de pancréatite (les termes incluent pancréatite alcoolique, pancréatite et pancréatite aiguë) et élévations des enzymes hépatiques accompagnée de douleurs abdominales (les termes incluent douleur abdominale douleur abdominale haute, dyspepsie et dysfonctionnement du sphincter d'Oddi).

⁴ Le terme « reflux gastro-œsophagien » inclut reflux gastro-œsophagien, dyspepsie et gastrite.

⁵ Le terme « rash » inclut : dermatite, dermatite allergique, éruption cutanée, rash généralisé, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, rash prurigineux, urticaire et urticaire idiopathique.

⁶ Le terme « hypersensibilité » inclut : anaphylaxie, angio-œdème (p. ex. gonflement du visage et/ou de la gorge), dyspnée, resserrement de la gorge et douleur/oppression thoracique. Ces affections ont été rapportées spontanément au cours de la période post-commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Constipation

Environ 50 % des cas de constipation sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement.

Les taux de constipation sévère étaient inférieurs à 1 % chez les patients recevant l'eluxadoline 75 mg et 100 mg et il n'a pas été rapporté de complications graves de la constipation liées au traitement par l'eluxadoline dans les études pivots. Le traitement a été arrêté ou interrompu temporairement en raison de la constipation chez 1 % des patients recevant la dose de 75 mg et 2 % de ceux recevant la dose de 100 mg par rapport à moins de 1 % des patients recevant le placebo. Les patients doivent être informés qu'en cas d'apparition d'une constipation sévère, ils doivent arrêter de prendre le médicament et consulter un médecin (voir rubrique 4.4).

Spasme du sphincter d'Oddi

Dans les études cliniques, des cas de spasme du sphincter d'Oddi se manifestant sous forme d'élévations des enzymes hépatiques associées à des douleurs abdominales sont survenus chez 8 patients, sous forme de pancréatite chez 1 patient et de douleurs abdominales avec élévation de la lipase inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1 patient. Quatre-vingt pour cent (8/10) des cas de spasme du sphincter d'Oddi sont apparus au cours de la première semaine de traitement. Tous les cas se sont résolus après l'arrêt de Truberzi, avec en général une régression des symptômes le lendemain. Tous les cas de spasme du sphincter d'Oddi sont survenus chez des patients n'ayant pas de vésicule biliaire. Par conséquent, l'eluxadoline est contre-indiquée dans cette population ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'affections des voies biliaires (voir

rubriques 4.2, 4.3 et 4.4). La survenue de ces événements chez les patients ayant des voies biliaires intactes ne peut être exclue.

Pancréatite

D'autres cas de pancréatite non associée à un spasme du sphincter d'Oddi ont été rapportés dans les études cliniques. Sur les cinq cas rapportés, trois étaient associés à une consommation excessive d'alcool, un cas était associé à une boue biliaire et dans un cas, le patient avait arrêté le traitement par l'eluxadoline deux semaines avant l'apparition des symptômes.

Tous les cas de pancréatite, associés ou non à un spasme du sphincter d'Oddi, ont été évalués rétrospectivement comme étant d'intensité légère, ce qui indique l'absence de défaillance organique et de complications locales ou générales. Tous les événements pancréatiques se sont résolus avec la normalisation du taux de lipase après l'arrêt de l'eluxadoline, 80 % des cas (4/5) s'étant résolus dans la semaine suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Sur les 1 795 patients atteints de SCI-D qui étaient inclus dans les études cliniques de l'eluxadoline et randomisés pour recevoir la dose de 75 mg ou 100 mg deux fois par jour, 139 (7,7 %) étaient âgés d'au moins 65 ans, tandis que 15 (0,8 %) étaient âgés d'au moins 75 ans.

Il a été observé une augmentation globale de la fréquence des événements indésirables dans la population âgée par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans, qui était comparable dans tous les groupes de traitement, y compris dans les groupes recevant le placebo.

La fréquence des événements indésirables graves, des événements gastro-intestinaux et des événements entraînant l'arrêt du traitement avait tendance à être plus faible avec la dose de 75 mg qu'avec celle de 100 mg. Par conséquent, la dose de 75 mg deux fois par jour peut être utilisée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Des doses uniques orales supra-thérapeutiques d'eluxadoline allant jusqu'à 1 000 mg et des doses uniques intranasales allant jusqu'à 200 mg ont été associées à une incidence plus élevée d'événements indésirables qu'une dose unique de 100 mg, en particulier des événements gastro-intestinaux et neurologiques centraux. Un surdosage en eluxadoline peut entraîner des symptômes dus à une augmentation excessive des effets pharmacodynamiques connus du médicament.

Conduite à tenir

En cas de surdosage aigu, le patient doit être surveillé attentivement et un traitement symptomatique standard doit être administré si nécessaire. Un lavage gastrique ou l'administration de charbon doivent être envisagés. En raison de l'action de l'eluxadoline sur les récepteurs opioïdes, l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes mu tel que la naloxone doit être envisagée. Du fait de la demi-vie courte de la naloxone, des administrations répétées peuvent être nécessaires. En cas d'administration de naloxone, les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter la réapparition des symptômes de surdosage, pouvant indiquer la nécessité de répéter les injections de naloxone.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ralentisseurs de la motricité intestinale, Code ATC : A07DA06

Mécanisme d'action

L'eluxadoline est un agoniste mixte des récepteurs opioïdes mu (RO μ) et un antagoniste des récepteurs opioïdes delta (RO δ) à action locale. L'eluxadoline a également un effet agoniste sur les récepteurs opioïdes kappa (RO κ). Les affinités de liaison (K_i) de l'eluxadoline pour les récepteurs RO μ et RO δ humains est respectivement de 1,8 nM et 430 nM. L'affinité de liaison (K_i) de l'eluxadoline pour les récepteurs RO κ humains n'a pas été déterminée ; cependant, le K_i pour les récepteurs RO κ dans le cervelet de cochon d'Inde est de 55 nM. Chez l'animal, l'eluxadoline interagit avec les récepteurs opioïdes de l'intestin. L'eluxadoline a montré une efficacité pour la normalisation du transit gastro-intestinal et de la défécation dans différents modèles de dysfonctionnement gastro-intestinal induit par le stress ou secondaire à une inflammation chez l'animal. L'eluxadoline a une biodisponibilité orale très faible et n'exerce pas d'effets médiés par le système nerveux central détectables lorsqu'elle est administrée par voie orale aux doses efficaces chez l'animal. De plus, l'eluxadoline neutralise la réponse hyperalgique dans un modèle animal de douleurs viscérales aiguës induites par colite.

Effets pharmacodynamiques

La biodisponibilité étant faible, l'activité pharmacodynamique de l'eluxadoline est basée essentiellement sur une action locale dans l'appareil digestif. L'absence d'effets pharmacodynamiques systémiques est confirmée par les résultats d'une étude du risque d'abus par voie orale menée chez des utilisateurs d'opioïdes à usage récréatif qui a montré que des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg n'induisaient pas de myosis ni de sensation de plaisir significatifs. Dans une étude du risque d'abus, des doses intranasales de 100 mg et 200 mg d'eluxadoline ont conduit à une augmentation des concentrations systémiques d'eluxadoline ayant entraîné des modifications du diamètre pupillaire mais ces doses étaient également associées à une aversion pour le médicament. Chez les patients présentant un SCI-D, aucun signal lié à des événements indésirables médiés par le système nerveux central n'a été identifié. Ces résultats combinés permettent de penser que lorsque le médicament est utilisé aux doses thérapeutiques recommandées, les patients ne présenteront pas d'effets neurologiques centraux significatifs ni d'événements indésirables compatibles avec un abus du médicament.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'eluxadoline chez les patients présentant un SCI-D ont été établies dans deux études multicentriques internationales, randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (études 1 et 2). Au total, 1 282 patients ont été inclus dans l'étude 1 (IBS-3001) et 1 146 dans l'étude 2 (IBS-3002) et ont reçu Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg ou le placebo deux fois par jour.

Globalement, l'âge moyen des patients était de 45 ans (intervalle, 18 à 80 ans, avec 10 % de patients âgés d'au moins 65 ans), 66 % étaient des femmes, 86 % étaient blancs, 12 % étaient noirs et 27 % étaient hispaniques.

Tous les patients répondaient aux critères Rome III pour le SCI et devaient satisfaire les critères suivants :

- score moyen de douleur abdominale maximale (WAP – *worst abdominal pain*) au cours des 24 heures précédentes > 3,0 sur une échelle de 0 à 10 pendant la semaine précédant la randomisation ;
- score quotidien moyen de consistance des selles (BSS, échelle de Bristol) \geq 5,5 et un score BSS \geq 5, sur une échelle de 1 à 7, pendant au moins 5 jours au cours de la semaine précédant la randomisation.
- score moyen de symptômes globaux > 2,0 sur une échelle de 0 à 4 (où 0 = pas de symptômes, 1 = symptômes légers, 2 = symptômes modérés, 3 = symptômes sévères et 4 = symptômes très sévères) au cours de la semaine précédant la randomisation.

Les méthodologies des études étaient identiques pendant les 26 premières semaines. L'étude 1 (IBS-3001) a été conduite en double aveugle pendant 26 semaines supplémentaires pour évaluer la sécurité à long terme (52 semaines de traitement au total), avec ensuite un suivi de 2 semaines. L'étude 2 (IBS-3002) comportait une période de sevrage sous placebo en simple aveugle de 4 semaines à l'issue de la période de traitement de 26 semaines.

L'efficacité de l'eluxadoline a été évaluée à l'aide d'une analyse de la réponse globale, définie par une amélioration simultanée ≥ 30 % du score WAP quotidien par rapport au score hebdomadaire moyen initial ET une réduction à un score < 5 sur l'échelle de Bristol pendant au moins 50 % des jours sur une période donnée. Les améliorations des symptômes globaux du SCI ont été évaluées sur la base d'un critère de réponse de soulagement adéquat défini comme l'obtention d'un soulagement adéquat des symptômes du SCI pendant au moins 50 % des semaines, et d'un critère de réponse des symptômes globaux défini comme une évaluation quotidienne des symptômes globaux classifiée comme « pas de symptômes » ou « symptômes légers » pendant au moins 50 % des jours. Les résultats de ces critères d'évaluation étaient basés sur les données quotidiennes des agendas électroniques saisies par les patients.

Les résultats d'efficacité pour le critère « au moins 50 % de jours de réponse » (critère composite principal) sur 6 mois sont présentés dans le tableau 2. Dans les deux études, le pourcentage de patients qui étaient répondeurs selon le critère composite était significativement plus élevé dans le groupe Truberzi 100 mg deux fois par jour que dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients qui étaient répondeurs en termes de soulagement adéquat était significativement plus élevé avec Truberzi 100 mg deux fois par jour qu'avec le placebo sur la période de 6 mois dans les deux études. Le pourcentage de patients qui étaient répondeurs en termes de symptômes globaux était significativement plus élevé avec Truberzi 100 mg deux fois par jour qu'avec le placebo sur la période de 6 mois dans l'étude 2 et numériquement plus élevé qu'avec le placebo dans l'étude 1. Il n'y avait pas de différence en termes d'efficacité selon le sexe.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité dans les études cliniques randomisées

| | Étude 1 (IBS 3001) | | | Étude 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 |
| Résultat du critère composite | | | | | | |
| Taux de répondeurs | 29 % | 23 % | 19 % | 33 % | 30 % | 20 % |
| Valeurs de p | < 0,001 | 0,112 | | < 0,001 | 0,001 | |
| Réponse en termes de douleurs abdominales | | | | | | |
| Taux de répondeurs | 47 % | 45 % | 43 % | 50 % | 48 % | 45 % |
| Valeurs de p | 0,355 | 0,852 | | 0,148 | 0,448 | |
| Réponse en termes de score BSS < 5 | | | | | | |
| Taux de répondeurs | 34 % | 28 % | 24 % | 40 % | 34 % | 24 % |
| Valeurs de p | 0,001 | 0,186 | | < 0,001 | < 0,001 | |
| Réponse en termes de « soulagement adéquat » | | | | | | |
| Taux de répondeurs | 49,5 % | 45,7 % | 40,0 % | 53,7 % | 52,8 % | 43,7 % |
| Valeurs de p | 0,005 | 0,097 | | 0,006 | 0,013 | |
| Réponse en termes de « symptômes globaux » | | | | | | |
| Taux de répondeurs | 34,7 % | 35,1 % | 28,8 % | 43,2 % | 45,1 % | 34,3 % |
| Valeurs de p | 0,063 | 0,048 | | 0,012 | 0,002 | |

Pour la réponse composite quotidienne, l'eluxadoline a commencé à se différencier du placebo peu après l'instauration du traitement, avec un effet maximal observé aux semaines 4 à 6 et maintenu

pendant toute la période de traitement. De plus, le pourcentage de patients qui étaient des répondeurs à l'eluxadoline pour le critère composite à chaque période de 4 semaines pendant les mois 1 à 6 a été plus élevé avec Truberzi aux deux doses qu'avec le placebo dans les deux études de phase III, ce qui démontre que l'efficacité est maintenue avec un traitement continu par l'eluxadoline.

Le traitement par l'eluxadoline a également entraîné des améliorations significatives chez les patients dont les symptômes du SCI-D n'étaient pas suffisamment contrôlés avec un traitement par le loperamide avant l'inclusion.

Lorsque le seuil de douleurs abdominales maximales a été augmenté à $\geq 40\%$ ou $\geq 50\%$ par rapport au score initial, le pourcentage de répondeurs était supérieur de 6 à 7 % avec l'eluxadoline 100 mg deux fois par jour par rapport au placebo, soit une valeur statistiquement significative ($p \leq 0,009$) pour les données poolées (étude 1 et étude 2). Les patients recevant l'eluxadoline ont également rapporté des diminutions significatives de la fréquence des selles et du météorisme par rapport aux patients recevant le placebo, évaluées par les modifications de la fréquence des selles quotidiennes et le score de météorisme aux semaines 12 et 26 par rapport à l'inclusion. Les patients recevant l'eluxadoline ont rapporté des augmentations significatives des jours sans urgence pour les deux critères « d'au moins 50 % de jours sans urgence » et « d'au moins 75 % de jours sans urgence ». De plus, l'eluxadoline améliore significativement la qualité de vie des patients, comme le montrent les variations du score du questionnaire IBS-QOL aux semaines 12 et 16 par rapport au score initial.

Pendant la période de sevrage en simple aveugle de 4 semaines dans l'étude 2 (IBS-3002), il n'a pas été observé d'effet rebond de la diarrhée ou des douleurs abdominales.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Truberzi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de SCI-D (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'exposition systémique à l'eluxadoline est faible et compatible avec son action locale dans l'appareil digestif. La substance active présente une pharmacocinétique linéaire, sans accumulation après des administrations répétées deux fois par jour. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique est de 5 heures, avec une variabilité interindividuelle élevée. L'eluxadoline est éliminée essentiellement sous forme inchangée par le système biliaire, les reins jouant un rôle minimal dans l'élimination. L'eluxadoline n'est pas un inducteur ni un inhibiteur des principales enzymes du cytochrome P450 (CYP), mais présente cependant un certain potentiel d'inactivation métabolique du CYP3A4. C'est un substrat et un inhibiteur du transporteur d'influx hépatique OATP1B1 et un substrat du transporteur d'efflux hépatique MRP2. L'insuffisance hépatique ou l'administration concomitante de ciclosporine augmentent significativement les concentrations plasmatiques d'eluxadoline.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'eluxadoline n'a pas été déterminée, mais elle est estimée comme étant faible en raison de l'absorption limitée et de l'effet de premier passage. Après administration à jeun, l'eluxadoline est rapidement absorbée, avec un T_{max} médian de 2 heures. L'administration d'eluxadoline avec un repas riche en graisses a diminué significativement la C_{max} (50 %) et l'AUC (60 %), sans effet sur le T_{max} . Après administration répétée de doses orales deux fois par jour, il n'a pas été observé d'accumulation de la substance active.

Distribution

Dans une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent estimé de l'eluxadoline était de 27 100 litres. Chez les sujets sains, l'eluxadoline est modérément liée aux protéines plasmatiques (81 %).

Biotransformation

L'eluxadoline est éliminée essentiellement dans les selles, sous forme de substance active inchangée ou par le système biliaire, les reins jouant un rôle minimal dans l'élimination.

Des études *in vitro* ont montré que l'eluxadoline était stable dans les hépatocytes et dans les microsomes hépatiques et intestinaux humains et que le seul métabolite mineur et inactif de l'eluxadoline détecté était le métabolite acyl-glucuronide (M11) formé par glucuroconjugaison de la fraction acide méthoxybenzoïque. Après administration d'une dose orale de 1 000 mg chez des hommes volontaires sains, le métabolite M11 a été détecté dans les urines, mais pas dans la circulation générale.

L'eluxadoline est présente essentiellement sous forme du diastéréoisomère (S,S) (> 99 %) et subit peu ou pas de conversion chirale *in vivo*.

L'eluxadoline présente un faible potentiel d'interactions médicamenteuses sur la base de l'inhibition/induction enzymatique limitée du CYP *in vitro* et du fait qu'elle n'est pas un substrat des CYPs aux concentrations cliniquement significatives.

Inhibiteurs de l'OATP1B1

L'eluxadoline est un substrat du transporteur d'influx hépatique OATP1B1. L'administration concomitante d'eluxadoline et de ciclosporine (un inhibiteur de l'OATP1B1) a augmenté d'environ 5 fois l'exposition à l'eluxadoline (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Inhibiteurs de la MRP2

L'eluxadoline est un substrat du transporteur d'efflux hépatique MRP2. L'administration concomitante d'eluxadoline et de probénécide (un inhibiteur de la MRP2) a entraîné une augmentation d'environ 1,4 fois de l'exposition à l'eluxadoline. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Substrats de l'OATP1B1

L'eluxadoline est un inhibiteur du transporteur d'influx hépatique OATP1B1. L'administration concomitante d'eluxadoline et de rosuvastatine (un substrat de l'OATP1B1) a entraîné une augmentation allant jusqu'à 1,4 fois de l'exposition à la rosuvastatine et au principal métabolite actif, la N-desméthyl-rosuvastatine par rapport à l'administration de rosuvastatine seule. Aucun ajustement posologique des substrats de l'OATP1B1 co-administrés n'est nécessaire. Cependant, la prudence s'impose chez les patients recevant des substrats de l'OATP1B1 à doses élevées (voir rubrique 4.5).

Études d'interactions médicamenteuses

Les études *in vitro* indiquent que l'eluxadoline n'est ni un inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, ni un inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 et CYP2D6 aux concentrations cliniquement significatives. Le CYP2E1 a été légèrement inhibé (concentration inhibitrice à 50 % [CI₅₀] d'environ 20 µM [11 µg/mL]), mais il n'est pas attendu que cela entraîne des interactions cliniquement significatives. Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que l'eluxadoline n'est pas un inhibiteur direct du CYP3A4 aux concentrations cliniquement significatives (IC₅₀ = 450 µM), mais sur microsomes intestinaux humains, elle est un inhibiteur du CYP3A4 dépendant du métabolisme, avec un k_{inact} de 0,1 min⁻¹ et un K₋₁ de 450 µM (256 µg/mL). Toutefois, lors d'une étude clinique menée chez des volontaires sains, l'administration d'eluxadoline à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant une semaine et d'une dose orale unique de 4 mg de midazolam n'a pas modifié la C_{max} du midazolam et a entraîné une légère diminution de son ASC (d'environ 10 %). La C_{max} et l'ASC du métabolite 1-hydroxymidazolam ont augmenté d'environ 14 % et 7 % respectivement, ce qui suggère que l'eluxadoline pourrait être un léger inducteur du CYP3A4 et pourrait diminuer l'exposition aux substrats du CYP3A4 en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.5).

Les études *in vitro* ont indiqué que l'eluxadoline est un substrat et un inhibiteur du transporteur d'influx hépatique OATP1B1, un substrat du transporteur d'efflux hépatique MRP2 et qu'elle n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs P-gp et BCRP.

Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 300 mg de [¹⁴C]-eluxadoline chez des hommes volontaires sains, 82,2 % de la [¹⁴C]-eluxadoline totale ont été récupérés dans les selles en 336 heures et moins de 1 % a été récupéré dans les urines en 192 heures.

Populations particulières

Sexe, âge, origine ethnique

Du fait de l'action locale de l'éluxadoline dans l'appareil digestif, de la faible biodisponibilité orale et de l'absence de métabolisme, des études cliniques prospectives évaluant les différences en fonction de l'âge, de l'indice de masse corporelle (IMC), du groupe ethnique et du sexe n'ont pas été jugées nécessaires. Les données pharmacocinétiques chez des volontaires sains des études de phase I poolées (utilisant la dose orale unique de 100 mg) et analysées pour évaluer les différences potentielles en fonction du sexe, de l'âge, de la race et de l'IMC n'ont pas montré de différences significatives.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une IRT qui ne sont pas encore sous dialyse, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'éluxadoline était 2,2 fois plus élevée et l' AUC_{0-t} était 4,2 fois plus élevée que chez les sujets sains appariés présentant une fonction rénale normale. La dose d'éluxadoline inchangée récupérée dans les urines était de 0,01 et 0,05 % respectivement chez les sujets présentant une IRT et chez les sujets sains. Même si l'exposition à l'éluxadoline était sensiblement plus élevée chez les sujets présentant une IRT qui ne sont pas encore sous dialyse par rapport aux sujets sains appariés présentant une fonction rénale normale, une telle augmentation est peu susceptible de présenter une importance clinique, car la moyenne géométrique de la C_{max} et de l' AUC_{0-t} chez les sujets présentant une IRT était dans le même intervalle que celui observé dans plusieurs études plus importantes menées auprès de volontaires sains.

Insuffisance hépatique

La clairance apparente de l'éluxadoline est notablement diminuée et la demi-vie est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4). Après administration d'une dose orale unique de 100 mg chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique et chez des volontaires sains, les concentrations plasmatiques d'éluxadoline étaient en moyenne 6 fois, 4 fois et 16 fois plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (classes A, B, C de Child-Pugh) respectivement, tandis que la demi-vie était augmentée de 3 à 5 fois (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Haplotypes entraînant un mauvais fonctionnement de l'OATP1B1

Les concentrations plasmatiques sont augmentées chez les patients ayant une prédisposition génétique entraînant un mauvais fonctionnement du transporteur OATP1B1 et un taux plus élevé d'effets indésirables, en particulier d'événements gastro-intestinaux ainsi que d'effets sur le SNC pourrait être attendu chez ces patients (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez le rat, l'éluxadoline est excrétée dans le lait de façon à peu près dose-proportionnelle, avec des concentrations maximales inférieures aux concentrations plasmatiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline silicifiée (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Crospovidone, type B (E1202)
Mannitol (E421)
Stéarate de magnésium (E572)
Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PCTFE/AT contenant 14 comprimés pelliculés. Conditionnement de 28, 56 ou 168 comprimés pelliculés (conditionnement groupé de 3 boîtes de 56 comprimés pelliculés). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Business & Technology Park,
Dublin 17, D17 E400,
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1126/001-006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 Septembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE – 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 75 mg d'eluxadoline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.
28 comprimés
56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1126/001 56 comprimés pelliculés
EU/1/16/1126/002 28 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TRUBERZI 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETIQUETTE EXTÉRIEURE (AVEC BLUE BOX – CONDITIONNEMENT GROUPE UNIQUEMENT) – 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 75 mg d'eluxadoline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.
Conditionnement groupé : 168 comprimés (3 boîtes de 56) .

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1126/005 168 comprimés pelliculés (3 boîtes de 56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TRUBERZI 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**BOITE INTERMÉDIAIRE (SANS BLUE BOX – CONDITIONNEMENT GROUPE
UNIQUEMENT) – 75 mg**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 75 mg d'eluxadoline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.

56 comprimés. Composant d'un conditionnement groupé, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1126/005 168 comprimés (3 boîtes de 56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TRUBERZI 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE – 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg d'eluxadoline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.
28 comprimés
56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1126/003 56 comprimés pelliculés
EU/1/16/1126/004 28 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TRUBERZI 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETIQUETTE EXTÉRIEURE (AVEC BLUE BOX – CONDITIONNEMENT GROUPE UNIQUEMENT) – 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg d'eluxadoline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.
Conditionnement groupé : 168 comprimés (3 boîtes de 56) .

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1126/006 168 comprimés pelliculés (3 boîtes de 56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TRUBERZI 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**BOITE INTERMÉDIAIRE (SANS BLUE BOX – CONDITIONNEMENT GROUPE
UNIQUEMENT) – 100 mg**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg d'eluxadoline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés.

56 comprimés. Composant d'un conditionnement groupé, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A
LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1126/006 168 comprimés pelliculés (3 boîtes de 56)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TRUBERZI 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE – 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Allergan Pharmaceuticals International Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE – 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés.
eluxadoline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Allergan Pharmaceuticals International Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

Truberzi 75 mg comprimés pelliculés Eluxadoline

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Truberzi et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Truberzi ?
3. Comment prendre Truberzi ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Truberzi ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Truberzi et dans quels cas est-il utilisé ?

Truberzi est un médicament qui contient la substance active eluxadoline. Il est utilisé pour traiter le syndrome du côlon irritable (« SCI ») avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.

Le SCI est une affection intestinale fréquente. Les principaux symptômes du SCI-D sont :

- maux d'estomac ;
- gêne gastrique ;
- diarrhée ;
- besoin urgent d'aller à la selle.

Truberzi agit à la surface des intestins pour rétablir une fonction intestinale normale et bloquer la sensation de douleur et de gêne chez les patients atteints de SCI-D.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Truberzi ?

Ne prenez jamais Truberzi :

- si vous êtes allergique à l'eluxadoline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous avez ou avez eu une pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- si vous êtes né(e) sans vésicule biliaire ou si votre vésicule biliaire a été retirée par voie chirurgicale ;
- si vous avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool, d'alcoolisme ou si vous consommez de l'alcool ;
- si vous avez ou avez eu une obstruction de la vésicule biliaire, des canaux biliaires ou du pancréas (par exemple calculs biliaires, tumeur, diverticule duodénal) ;

- si vous avez ou avez eu une maladie ou un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi (un petit muscle de forme ronde situé dans la partie supérieure de votre ventre qui contrôle le flux de bile et de liquides pancréatiques vers la partie supérieure de votre intestin) ;
- si vous avez une maladie du foie avec une diminution de la fonction hépatique ;
- si vous avez présenté une constipation pendant un certain temps ou si la constipation est le principal symptôme de votre SCI (appelé « SCI avec constipation » [SCI-C]) ;
- si vous avez ou pourriez avoir une obstruction des intestins (occlusion intestinale) ;
- si vous prenez des médicaments qui peuvent augmenter la concentration d'eluxadoline dans le sang (appelés inhibiteurs de l'OATP1B1, par exemple ciclosporine).

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez un doute par rapport à l'une des situations ci-dessus.

Avertissements et précautions

Arrêtez de prendre Truberzi et consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement par ce médicament :

- apparition ou aggravation d'une douleur dans le ventre, avec ou sans nausées et vomissements ;
 - la douleur peut apparaître peu après le début du traitement par Truberzi. Vous pourriez ressentir une douleur du côté droit ou dans la partie supérieure de votre ventre, juste en dessous des côtes. La douleur peut irradier vers le dos ou l'épaule ;
 - ces symptômes sont peu fréquents et peuvent indiquer des troubles du pancréas ou des canaux biliaires (par exemple : inflammation du pancréas ou spasme du sphincter d'Oddi) ;
 - vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer des troubles du pancréas ou des canaux biliaires si vous consommez des quantités excessives d'alcool,
 - le spasme du sphincter d'Oddi disparaît généralement à l'arrêt du traitement par Truberzi.
- constipation sévère.

Veillez indiquer à votre médecin :

- la quantité d'alcool que vous consommez (par exemple le nombre de verres par jour) ;
- si vous présentez des effets indésirables, tels que sensations vertigineuses et somnolence.

Faites particulièrement attention si vous êtes âgé(e) de 65 ans et plus, car le risque que vous puissiez présenter certains effets indésirables est plus élevé (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Truberzi ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données sur son utilisation dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Truberzi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Évitez l'utilisation fréquente de lopéramide (un médicament utilisé pour traiter la diarrhée) si vous prenez Truberzi, car cela peut augmenter le risque de constipation. Évitez de prendre Truberzi avec d'autres médicaments pouvant provoquer une constipation tels que les opioïdes (par exemple fentanyl (utilisé pour traiter la douleur)) ou les anticholinergiques (par exemple atropine (utilisée pour traiter les affections cardiaques parmi d'autres indications)).

Certains médicaments peuvent augmenter la concentration de Truberzi dans le sang. Ces médicaments peuvent inclure :

- ciclosporine (immunosuppresseur utilisé pour réduire l'inflammation) ;
- gemfibrozil (utilisé pour diminuer les taux de lipides) ;
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir (antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH) ;
- rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter des infections).

Ne prenez pas Truberzi avec l'un des médicaments listés ci-dessus.

Truberzi peut augmenter la concentration dans le sang de certains médicaments. Ces médicaments peuvent inclure :

- rosuvastatine (statine utilisée pour traiter les taux élevés de cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires) ;
- valsartan et olmésartan (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle).

Truberzi peut diminuer la concentration dans le sang de certains médicaments. Ces médicaments peuvent inclure :

- érythromycine (utilisée pour traiter des infections) ;
- midazolam (un sédatif utilisé par exemple en cas d'intervention endoscopique) ;
- nifédipine (utilisée pour traiter l'hypertension artérielle) ;
- alfentanil, fentanyl (antalgiques opioïdes utilisés pour traiter la douleur) ;
- dihydroergotamine, ergotamine (utilisées pour traiter la migraine) ;
- pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ;
- quinidine (utilisée pour traiter les maladies cardiaques) ;
- sirolimus, tacrolimus (immunosuppresseurs utilisés pour contrôler la réponse immunitaire de l'organisme).

Si l'un de ces cas s'applique à vous, informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Truberzi. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Grossesse et allaitement

Truberzi ne doit pas être pris pendant la grossesse ou l'allaitement. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Truberzi ait des effets sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou machines. Cependant, il est possible que vous présentiez des effets indésirables tels que somnolence ou sensations vertigineuses pendant le traitement par Truberzi, ce qui pourrait avoir une influence sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines pendant le traitement par ce médicament jusqu'à ce que vous sachiez quels sont ses effets sur vous.

3. Comment prendre Truberzi ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose habituelle recommandée est d'un comprimé de 100 mg deux fois par jour.

Votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible d'un comprimé de 75 mg deux fois par jour si :

- vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus ;
- vous ne tolérez pas la dose de 100 mg.

Les comprimés doivent être pris par voie orale le matin et le soir au cours d'un repas.

Si vous avez pris plus de Truberzi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Truberzi que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou appelez un service d'urgence médicale.

Si vous oubliez de prendre Truberzi

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose au moment prévu et continuez le traitement comme d'habitude.

Si vous arrêtez de prendre Truberzi

N'arrêtez pas de prendre Truberzi sans en parler d'abord à votre médecin car vos symptômes pourraient s'aggraver.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

En cas d'apparition ou d'aggravation de douleurs abdominales avec ou sans nausées et vomissements pendant le traitement par Truberzi, arrêtez de prendre Truberzi et consultez immédiatement un médecin. Ces symptômes surviennent peu fréquemment (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100) et peuvent indiquer des troubles du pancréas ou des canaux biliaires (par exemple inflammation du pancréas ou spasme du sphincter d'Oddi).

Des réactions allergiques graves sont survenues chez certaines personnes après la prise d'1 ou de 2 doses de Truberzi. Arrêtez immédiatement de prendre Truberzi et consultez un médecin en urgence en cas de signes ou de symptômes de réaction allergique, comme :

- un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et/ou de la gorge ;
- un essoufflement ou tout autre problème respiratoire ;
- une douleur ou oppression thoracique ;
- des démangeaisons ;
- des éruptions cutanées ;
- de l'urticaire.

Une constipation sévère susceptible d'entraîner une hospitalisation est apparue après la prise de Truberzi. Arrêtez de prendre Truberzi et contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'une constipation sévère pendant le traitement par Truberzi.

Évitez de prendre Truberzi avec d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une constipation (voir rubrique 2 : Autres médicaments et Truberzi).

Les autres effets indésirables peuvent être :

Fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10

- sensations vertigineuses ;
- somnolence ;
- constipation ;
- mal au cœur (nausées) ;
- maux d'estomac ;
- vomissements ;
- gaz (flatulences) ;
- se sentir ballonner ;
- brûlures d'estomac ou remontées acides ;
- éruption cutanée ;
- résultats d'analyse de sang anormaux (augmentation des taux de certaines enzymes fabriquées par le foie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Truberzi ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Truberzi

- La substance active est l'eluxadoline. Chaque comprimé contient 75 mg d'eluxadoline.
- Les autres composants sont :
noyau du comprimé : cellulose microcristalline silicifiée (E460) ; silice colloïdale anhydre (E551) ; crospovidone, type B (E1202) ; mannitol (E421) et stéarate de magnésium (E572).
pelliculage : alcool polyvinylique (E1203) ; dioxyde de titane (E171) ; macrogol 3350 (E1521) ; talc (E553b) ; oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Truberzi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont des comprimés de forme oblongue de couleur jaune pâle à brun clair portant l'inscription « FX75 » gravée sur une face.

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes en PCTFE/PVC/A1. Truberzi est disponible en boîtes contenant 28 ou 56 comprimés pelliculés et en conditionnement groupé de 168 comprimés pelliculés comprenant 3 boîtes contenant chacune 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Ireland/Malta

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

Česká republika

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

Latvija/Lietuva/Eesti

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

Deutschland

Allergan GmbH
Tel: + 49 69 92038-1050

Magyarország

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

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)

Österreich

Pharm-Allergan GmbH
Tel: +43 1 99460 6355

Ελλάδα/ Κύπρος

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

Polska

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

España

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

Portugal

Profarin Lda
Tel: +351 214253242

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

България

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

Slovenská republika

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

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

United Kingdom

Allergan Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 494026

Italia

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information du patient

Truberzi 100 mg comprimés pelliculés Eluxadoline

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Truberzi et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Truberzi ?
3. Comment prendre Truberzi ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Truberzi ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Truberzi et dans quels cas est-il utilisé ?

Truberzi est un médicament qui contient la substance active eluxadoline. Il est utilisé pour traiter le syndrome du côlon irritable (« SCI ») avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.

Le SCI est une affection intestinale fréquente. Les principaux symptômes du SCI-D sont :

- maux d'estomac ;
- gêne gastrique ;
- diarrhée ;
- besoin urgent d'aller à la selle.

Truberzi agit à la surface des intestins pour rétablir une fonction intestinale normale et bloquer la sensation de douleur et de gêne chez les patients atteints de SCI-D.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Truberzi ?

Ne prenez jamais Truberzi :

- si vous êtes allergique à l'eluxadoline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous avez ou avez eu une pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- si vous êtes né(e) sans vésicule biliaire ou si votre vésicule biliaire a été retirée par voie chirurgicale ;
- si vous avez ou avez eu des problèmes d'abus d'alcool, d'alcoolisme ou si vous consommez de l'alcool ;
- si vous avez ou avez eu une obstruction de la vésicule biliaire, des canaux biliaires ou du pancréas (par exemple calculs biliaires, tumeur, diverticule duodénal) ;

- si vous avez ou avez eu une maladie ou un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi (un petit muscle de forme ronde situé dans la partie supérieure de votre ventre qui contrôle le flux de bile et de liquides pancréatiques vers la partie supérieure de votre intestin) ;
- si vous avez une maladie du foie avec une diminution de la fonction hépatique ;
- si vous avez présenté une constipation pendant un certain temps ou si la constipation est le principal symptôme de votre SCI (appelé « SCI avec constipation » [SCI-C]) ;
- si vous avez ou pourriez avoir une obstruction des intestins (occlusion intestinale) ;
- si vous prenez des médicaments qui peuvent augmenter la concentration d'eluxadoline dans le sang (appelés inhibiteurs de l'OATP1B1, par exemple ciclosporine).

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez un doute par rapport à l'une des situations ci-dessus.

Avertissements et précautions

Arrêtez de prendre Truberzi et consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement par ce médicament :

- apparition ou aggravation d'une douleur dans le ventre, avec ou sans nausées et vomissements ;
 - la douleur peut apparaître peu après le début du traitement par Truberzi. Vous pourriez ressentir une douleur du côté droit de l'abdomen ou dans la partie supérieure de votre ventre, juste en dessous des côtes. La douleur peut irradier vers le dos ou l'épaule ;
 - ces symptômes sont peu fréquents et peuvent indiquer des troubles du pancréas ou des canaux biliaires (par exemple : inflammation du pancréas ou spasme du sphincter d'Oddi) ;
 - vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer des troubles du pancréas ou des canaux biliaires si vous consommez des quantités excessives d'alcool,
 - le spasme du sphincter d'Oddi disparaît généralement à l'arrêt du traitement par Truberzi.
- constipation sévère.

Veillez indiquer à votre médecin :

- la quantité d'alcool que vous consommez (par exemple le nombre de verres par jour) ;
- si vous présentez des effets indésirables, tels que sensations vertigineuses et somnolence.

Faites particulièrement attention si vous êtes âgé(e) de 65 ans et plus, car le risque que vous puissiez présenter certains effets indésirables est plus élevé (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Truberzi ne doit pas être administré chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données sur son utilisation dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Truberzi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Évitez l'utilisation fréquente de lopéramide (un médicament utilisé pour traiter la diarrhée) si vous prenez Truberzi, car cela peut augmenter le risque de constipation. Évitez de prendre Truberzi avec d'autres médicaments pouvant provoquer une constipation tels que les opioïdes (par exemple fentanyl (utilisé pour traiter la douleur)) ou les anticholinergiques (par exemple atropine (utilisée pour traiter les affections cardiaques parmi d'autres indications)).

Certains médicaments peuvent augmenter la concentration de Truberzi dans le sang. Ces médicaments peuvent inclure :

- ciclosporine (immunosuppresseur utilisé pour réduire l'inflammation) ;
- gemfibrozil (utilisé pour diminuer les taux de lipides) ;
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir (antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH) ;
- rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter des infections).

Ne prenez pas Truberzi avec l'un des médicaments listés ci-dessus.

Truberzi peut augmenter la concentration dans le sang de certains médicaments. Ces médicaments peuvent inclure :

- rosuvastatine (statine utilisée pour traiter les taux élevés de cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires) ;
- valsartan et olmésartan (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle).

Truberzi peut diminuer la concentration dans le sang de certains médicaments. Ces médicaments peuvent inclure :

- érythromycine (utilisée pour traiter des infections) ;
- midazolam (un sédatif utilisé par exemple en cas d'intervention endoscopique) ;
- nifédipine (utilisée pour traiter l'hypertension artérielle) ;
- alfentanil, fentanyl (antalgiques opioïdes utilisés pour traiter la douleur) ;
- dihydroergotamine, ergotamine (utilisées pour traiter la migraine) ;
- pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ;
- quinidine (utilisée pour traiter les maladies cardiaques) ;
- sirolimus, tacrolimus (immunosuppresseurs utilisés pour contrôler la réponse immunitaire de l'organisme).

Si l'un de ces cas s'applique à vous, informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Truberzi. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Grossesse et allaitement

Truberzi ne doit pas être pris pendant la grossesse ou l'allaitement. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Truberzi ait des effets sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou machines. Cependant, il est possible que vous présentiez des effets indésirables tels que somnolence ou sensations vertigineuses pendant le traitement par Truberzi, ce qui pourrait avoir une influence sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines pendant le traitement par ce médicament jusqu'à ce que vous sachiez quels sont ses effets sur vous.

3. Comment prendre Truberzi ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 100 mg deux fois par jour.

Les comprimés doivent être pris par voie orale le matin et le soir au cours d'un repas.

Si vous avez pris plus de Truberzi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Truberzi que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou appelez un service d'urgence médicale.

Si vous oubliez de prendre Truberzi

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose au moment prévu et continuez le traitement comme d'habitude.

Si vous arrêtez de prendre Truberzi

N'arrêtez pas de prendre Truberzi sans en parler d'abord à votre médecin car vos symptômes pourraient s'aggraver.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves.

En cas d'apparition ou d'aggravation de douleurs abdominales avec ou sans nausées et vomissements pendant le traitement par Truberzi, arrêtez de prendre Truberzi et consultez immédiatement un médecin. Ces symptômes surviennent peu fréquemment (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100) et peuvent indiquer des troubles du pancréas ou des canaux biliaires (par exemple inflammation du pancréas ou spasme du sphincter d'Oddi).

Des réactions allergiques graves sont survenues chez certaines personnes après la prise d'1 ou de 2 doses de Truberzi. Arrêtez immédiatement de prendre Truberzi et consultez un médecin en urgence en cas de signes ou de symptômes de réaction allergique, comme :

- un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue et/ou de la gorge ;
- un essoufflement ou tout autre problème respiratoire ;
- une douleur ou oppression thoracique ;
- des démangeaisons ;
- des éruptions cutanées ;
- de l'urticaire.

Une constipation sévère susceptible d'entraîner une hospitalisation est apparue après la prise de Truberzi. Arrêtez de prendre Truberzi et contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'une constipation sévère pendant le traitement par Truberzi.

Évitez de prendre Truberzi avec d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une constipation (voir rubrique 2 : Autres médicaments et Truberzi).

Les autres effets indésirables peuvent être :

Fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10

- sensations vertigineuses ;
- somnolence ;
- constipation ;
- mal au cœur (nausées) ;
- maux d'estomac ;
- vomissements ;
- gaz (flatulences) ;
- se sentir ballonner ;
- brûlures d'estomac ou remontées acides ;
- éruption cutanée ;
- résultats d'analyse de sang anormaux (augmentation des taux de certaines enzymes fabriquées par le foie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Truberzi ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Truberzi

- La substance active est l'eluxadoline. Chaque comprimé contient 100 mg d'eluxadoline.
- Les autres composants sont :
noyau du comprimé : cellulose microcristalline silicifiée (E460) ; silice colloïdale anhydre (E551) ; crospovidone, type B (E1202) ; mannitol (E421) et stéarate de magnésium (E572).
pelliculage : alcool polyvinylique (E1203) ; dioxyde de titane (E171) ; macrogol 3350 (E1521) ; talc (E553b) ; oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Truberzi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont des comprimés de forme oblongue de couleur rose-orange à pêche portant l'inscription « FX100 » gravée sur une face.

Les comprimés sont conditionnés en plaquettes en PCTFE/PVC/A1. Truberzi est disponible en boîtes contenant 28 ou 56 comprimés pelliculés et en conditionnement groupé de 168 comprimés pelliculés comprenant 3 boîtes contenant chacune 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Ireland/Malta

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

Česká republika

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

Latvija/Lietuva/Eesti

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

Deutschland

Allergan GmbH
Tel: + 49 69 92038-1050

Magyarország

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

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)

Österreich

Pharm-Allergan GmbH
Tel: +43 1 99460 6355

Ελλάδα/ Κύπρος

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

Polska

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

España

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

Portugal

Profarin Lda
Tel: +351 214253242

France

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

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

България

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

Slovenská republika

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

Ísland

Actavis Pharmaceuticals Iceland ehf.
Sími: +354 550 3300

United Kingdom

Allergan Ltd
Tel: + 44 (0) 1628 494026

Italia

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé