

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete.

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg eluksadolina.

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg eluksadolina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta blijedožute do svijetlosmeđe boje, modificiranog oblika kapsule dimenzija približno 7 mm x 17 mm, s utisnutom oznakom „FX75“ na jednoj strani.

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete

Filmom obložena tableta ružičasto-narančaste boje do boje breskve, modificiranog oblika kapsule dimenzija približno 8 mm x 19 mm, s utisnutom oznakom „FX100“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Truberzi je indiciran u odraslih za liječenje sindroma iritabilnog crijeva s proljevom (engl. *irritable bowel syndrome with diarrhoea*, IBS-D).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju gastrointestinalnih poremećaja.

Preporučena doza je 200 mg dnevno (jedna tableta od 100 mg dva puta na dan).

Za bolesnike koji ne podnose dnevnu dozu od 200 mg (jedna tableta od 100 mg dvaput na dan), doza se može smanjiti na 150 mg dnevno (jedna tableta od 75 mg dva puta na dan).

Starije osobe

U principu, općenite preporuke za doziranje također se odnose na bolesnike u dobi od 65 i više godina. Međutim, zbog mogućnosti povećane osjetljivosti na pojavu nuspojava, može se razmotriti početak liječenja eluksadolinom u dozi od 150 mg dnevno (jedna tableta od 75 mg dva puta na dan). Ako se ta

doza dobro podnosi, ali nije dovoljno učinkovita, doza se naknadno može povećati na 200 mg dnevno (jedna tableta od 100 mg dva puta na dan). Vidjeti dio 4.4.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu prema bubrežnoj funkciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost eluksadolina u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Potrebno je povremeno procijeniti koristi i rizike liječenja u kontekstu težine bolesnikovih simptoma.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete treba uzimati uz hranu, ujutro i navečer (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike treba uputiti da ako propuste dozu lijeka (odgoda od 4 sata) uzmu sljedeću dozu u predviđeno vrijeme i da ne smiju uzeti dvije doze odjednom kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na eluksadolin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Alkoholizam, zlouporaba alkohola, ovisnost o alkoholu, ili kronično ili akutno pretjerano konzumiranje alkohola. U tih je bolesnika povećan rizik od nastanka akutnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.4).
- Utvrđena ili suspektna opstrukcija žučnih kanala i/ili gušteračnog voda (npr. žučni kamenci, tumor, periampularni divertikul dvanaesnika) ili bolest ili disfunkcija Oddijevog sfinktera. U tih je bolesnika povećan rizik od spazma Oddijevog sfinktera (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji nemaju žučni mjehur (npr. zbog kolecistektomije ili agenezije). U tih je bolesnika povećan rizik od nastanka ozbiljnih nuspojava pankreatitisa i/ili spazma Oddijevog sfinktera (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji se liječe potentnim inhibitorima OATP1B1 (npr. ciklosporin).
- Pankreatitis u anamnezi, ili utvrđene ili suspektne strukturne bolesti gušterače, uključujući opstrukciju gušteračnog voda. U tih je bolesnika povećan rizik od akutnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.4).
- Oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij A-C). U tih bolesnika postoji rizik od značajno povećanih koncentracija eluksadolina u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
- Kronična ili teška konstipacija, ili posljedice konstipacije, ili utvrđena ili suspektna mehanička gastrointestinalna opstrukcija u anamnezi. U tih bolesnika može postojati rizik od teških komplikacija opstrukcije crijeva.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pankreatitis

Postoji povećani rizik od pankreatitisa sa ili bez spazma Oddijevog sfinktera (vidjeti dio 4.3) u bolesnika koji uzimaju eluksadolin. Prijavljeni su ozbiljni slučajevi koji su završili hospitalizacijom i smrću, prvenstveno u bolesnika bez žučnog mjehura. Truberzi je kontraindiciran u bolesnika bez žučnog mjehura i s drugim stanjima koja povećavaju rizik od razvoja pankreatitisa (vidjeti dio 4.3). Većina prijavljenih slučajeva ozbiljnog pankreatitisa pojavila se unutar tjedan dana od početka liječenja eluksadolinom, a neki bolesnici razvili su simptome čak i nakon jedne do dvije doze. Također su prijavljeni slučajevi pankreatitisa nakon duljeg trajanja liječenja.

Bolesnike treba upoznati sa simptomima i znakovima koji ukazuju na pojavu pankreatitisa, a liječnik treba bolesnike nadzirati na pojavu istih, kao primjerice boli u abdomenu koja se može širiti prema leđima ili ramenu, mučninu i povraćanje. Bolesnike treba savjetovati da prekinu uzimati lijek i potraže liječničku pomoć ako se ti simptomi razviju dok uzimaju eluksadolin (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike treba uputiti da izbjegavaju konzumiranje alkohola tijekom liječenja eluksadolinom.

Spazam Oddijevog sfinktera

S obzirom na to da je eluksadolin agonist mi-opioidnog receptora, postoji mogućnost povećanog rizika od spazma Oddijevog sfinktera, s posljedičnim pankreatitisom ili porastom jetrenih enzima povezanim s akutnom boli u abdomenu (npr. bilijarnom vrstom boli) u bolesnika koji uzimaju eluksadolin, naročito u bolesnika koji nemaju žučni mjehur (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne nuspojave spazma Oddijevog sfinktera sa ili bez pankreatitisa koje su završile hospitalizacijom, prvenstveno u bolesnika bez žučnog mjehura. Većina prijavljenih slučajeva ozbiljnog spazma Oddijevog sfinktera pojavila se unutar tjedan dana od početka liječenja eluksadolinom, a neki su bolesnici razvili simptome čak i nakon jedne do dvije doze. Truberzi je kontraindiciran u bolesnika bez žučnog mjehura. Bolesnici s utvrđenom ili suspektnom bolesti ili disfunkcijom Oddijevog sfinktera i/ili bolesti žučnih vodova ili gušterače, uključujući pankreatitis u anamnezi, ne smiju primati Truberzi (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike treba uputiti da odmah prekinu liječenje i potraže liječničku pomoć ako se pojave simptomi koji ukazuju na spazam Oddijevog sfinktera poput akutnog pogoršanja boli u abdomenu (npr. akutna epigastrična ili žučna [tj. u desnom gornjem kvadrantu] bol) koja se može širiti prema leđima ili ramenu, sa ili bez mučnine i povraćanja. Liječenje lijekom Truberzi ne smije se ponovo započeti u bolesnika u kojih se javila opstrukcija žučnih kanala ili spazam Oddijevog sfinktera tijekom uzimanja lijeka Truberzi (vidjeti dio 4.3).

Konstipacija

Eluksadolin može uzrokovati konstipaciju. Izbjegavajte upotrebu s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati konstipaciju (vidjeti dio 4.5). Ako se u bolesnika pojavi teška konstipacija, treba ih upozoriti da prekinu liječenje lijekom Truberzi i potraže liječničku pomoć.

Rizik od konstipacije uz eluksadolin u bolesnika s drugim podvrstama IBS-a nije poznat, ali može biti povišen. Potreban je oprez prilikom primjene eluksadolina u bolesnika s IBS-om čiji se ritam pražnjenja crijeva mijenja tijekom vremena.

Somnolencija i sedacija

Postoji mogućnost povećanog rizika od somnolencije i sedacije tijekom uzimanja eluksadolina (vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji mogu imati povećane razine u plazmi, kao što su bolesnici s genetskom predispozicijom za slabo funkcioniranje prijenosnika OATP1B1. Budući da bolesnikova genetska dispozicija može biti nepoznata, preporučuje se nadziranje bolesnika kako bi se uočile smanjene mentalne ili fizičke sposobnosti potrebne za obavljanje potencijalno opasnih aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili rad sa strojevima (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

Ovisnost o lijeku i mogućnost zlorababe

Na temelju fizikalno-kemijskih i biofarmaceutskih svojstava (vrlo niska bioraspoloživost nakon peroralne primjene), očekuje se da će eluksadolin imati minimalan utjecaj na zlorababu ili ovisnost.

Posebne populacije

Starije osobe

Sveukupno, prijavljena je povećana učestalost štetnih događaja kod bolesnika u dobi od 65 ili više godina u kliničkim ispitivanjima. Međutim, bolesnici u dobi od 65 i više godina, liječeni dozom od 75 mg dvaput na dan imali su manju stopu ozbiljnih štetnih događaja kao i štetnih događaja koji su doveli do prekida liječenja u usporedbi s bolesnicima liječenima dozom od 100 mg dva puta na dan (vidjeti dio 4.8). Stoga se doza od 75 mg dva puta na dan može uzeti u obzir u toj populaciji, ali je potrebno povremeno procijeniti omjer koristi i rizika u kontekstu težine njihovih simptoma (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Eluksadolin se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer nije ispitan u toj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U sudionika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji još nisu na dijalizi, izloženost eluksadolinu značajno je povećana u usporedbi s njima odgovarajućim zdravim sudionicima s normalnom funkcijom bubrega. Međutim, nije vjerojatno da je takvo povećanje klinički značajno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Eluksadolin se ne smije primjenjivati u bolesnika koji u anamnezi imaju utvrđeno ili suspektno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij A-C) (vidjeti dio 4.3).

Učinci varijabilnosti funkcije prijenosnika OATP1B1 na razine u plazmi

Razine u plazmi u bolesnika s genetskom predispozicijom za slabo funkcioniranje prijenosnika OATP1B1 su povećane i u tih bolesnika se može očekivati viša stopa štetnih događaja, naročito što se tiče gastrointestinalnih događaja, kao i učinaka na središnji živčani sustav (vidjeti dio 5.2).

Malapsorpcija žučne kiseline

Kod značajnog udjela bolesnika s dijagnozom IBS-D-a može se javiti malapsorpcija žučne kiseline kao mogući razlog za pojavu IBS-D simptoma. Sigurnost i djelotvornost eluksadolina u toj podskupini IBS-D bolesnika nisu ustanovljene.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji uzrokuju konstipaciju

Iako nisu dokazane izravne interakcije s drugim lijekovima, treba izbjegavati kroničnu primjenu loperamida s eluksadolinom jer to može povećati rizik od konstipacije. Treba također izbjegavati primjenu eluksadolina s drugim lijekovima koji mogu izazvati konstipaciju (na primjer antikolinergici, opiodi i sl.).

Inhibitori OATP1B1

Istodobna primjena inhibitora OATP1B1 (ciklosporin, gemfibrozil, antiretroviroci [atazanavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir], rifampicin) s eluksadolinom može povećati izloženost eluksadolinu (vidjeti dio 5.2). Eluksadolin se ne smije primijeniti istodobno s takvim lijekovima (vidjeti dio 4.3).

Supstrati OATP1B1

Eluksadolin povećava izloženost istodobno primijenjenom supstratu OATP1B1, rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2) do 40% od ukupne izloženosti koja se obično ne smatra klinički relevantnom. Učinak na druge statine koji su osjetljiviji supstrati OATP1B1 (npr. simvastatin i atorvastatin), međutim, može biti izraženiji. Stoga je potreban oprez u bolesnika koji dobivaju takve lijekove, naročito pri visokim dozama.

Drugi supstrati koji mogu biti zahvaćeni uključuju npr. sartane (valsartan, olmesartan).

Supstrati CYP3A

Sistemska izloženost lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 može se smanjiti kada se primjenjuju istodobno s eluksadolinom. Gubitak djelotvornosti naročito može nastupiti kada se lijekovi u niskim dozama i s uskim terapijskim indeksom (npr. alfentanil, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoqid, kinidin, sirolimus, takrolimus) primjenjuju istodobno s eluksadolinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni eluksadolina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Truberzi tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eluksadolin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se eluksadolin izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može

se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Truberzi uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku eluksadolina na plodnost u ljudi. U štakora nije bilo učinka na parenje, plodnost i stope fekunditeta (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eluksadolin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog događaja somnolencije i sedacije zapaženih u kliničkim ispitivanjima, potreban je oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave (incidencija od >5%) bile su konstipacija (7% i 8% bolesnika koji su primali 75 mg, odnosno 100 mg), mučnina (8% i 7% bolesnika koji su primali 75 mg, odnosno 100 mg) i bol u abdomenu (6% i 7% bolesnika koji su primali 75 mg, odnosno 100 mg). Mogu se također pojaviti ozbiljne nuspojave poput pankreatitisa (0,2% i 0,3% bolesnika koji su primali 75 mg, odnosno 100 mg) i spazma Oddijevog sfinktera (0,2% bolesnika koji su primali 75 mg i 0,8% bolesnika koji su primali 100 mg).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave za koje se smatra da su povezane s liječenjem eluksadolinom, prikupljene iz kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja, prikazane su u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava i kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost ⁶
Poremećaji živčanog sustava	omaglica somniažija ¹		
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija mučnina bol u abdomenu ² povraćanje flatulencija distenzija abdomena gastroezofagealna refluksna bolest ⁴	spazam Oddijevog sfinktera ³ pankreatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ⁵		
Pretrage	povišene vrijednosti ALT-a povišene vrijednosti AST-a		

¹ Pojam „somniažija” obuhvaća: somniažiju i sedaciju.

² Pojam „bol u abdomenu“ obuhvaća: bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i bol u gornjem dijelu abdomena.

³ Pojam „spazam Oddijevog sfinktera“ obuhvaća: manifestacije kao što su pankreatitis (pojmovi obuhvaćaju alkoholni pankreatitis, pankreatitis i akutni pankreatitis) i porast jetrenih enzima s boli u abdomenu (pojmovi obuhvaćaju bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsiju i disfunkciju Oddijevog sfinktera).

⁴ Pojam „gastroezofagealna refluksna bolest“ obuhvaća gastroezofagealnu refluksnu bolest, dispepsiju i gastritis.

⁵ Pojam „osip“ obuhvaća: dermatitis, alergijski dermatitis, osip, generalizirani osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritični osip, urtikariju i idiopatsku urtikariju.

⁶ Pojam „preosjetljivost“ obuhvaća: anafilaksiju, angioedem (npr. otečeno lice i/ili grlo), dispneju, stezanje u grlu i bolove/stezanje u prsištu, koji su spontano prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Konstipacija

Približno 50% događaja konstipacije javilo se unutar prva 2 tjedna liječenja.

Stope teške konstipacije bile su manje od 1% u bolesnika koji su primali 75 mg i 100 mg eluksadolina i nije bilo ozbiljnih komplikacija konstipacije povezanih uz primjenu eluksadolina u ključnim ispitivanjima. 1% bolesnika koji su primali 75 mg i 2% bolesnika koji su primali 100 mg prekinulo je liječenje ili je privremeno prekinulo doziranje radi konstipacije, u usporedbi sa <1% bolesnika koji su primali placebo. Bolesnike treba uputiti da prekinu uzimati lijek i potraže medicinsku pomoć ako se javi teška konstipacija (vidjeti dio 4.4).

Spazam Oddijevog sfinktera

U kliničkim ispitivanjima su se događaji spazma Oddijevog sfinktera manifestirali kao porast jetrenih enzima povezan s boli u abdomenu u 8 bolesnika, pankreatitis u 1 bolesnika i bol u abdomenu s porastom lipaze manjim od trostruke vrijednosti iznad gornje granice normale u 1 bolesnika. 80% (8/10) događaja spazma Oddijevog sfinktera javilo se unutar prvog tjedna liječenja. Svi su se događaji povukli nakon prekida primjene lijeka Truberzi, a simptomi su se obično poboljšali do sljedećeg dana. Svi događaji spazma Oddijevog sfinktera nastupili su u bolesnika koji nisu imali žučni mjehur. Stoga je eluksadolin kontraindiciran u toj populaciji kao i u onima s prethodnim problemima sa žučovodom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4). Ne može se isključiti pojava takvih događaja u bolesnika s intaktnim žučovodom.

Pankreatitis

U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su dodatni slučajevi pankreatitisa nepovezanog sa spazmom Oddijevog sfinktera. Od 5 prijavljenih slučajeva, 3 su bila povezana s pretjeranim unosom alkohola, 1 je bio povezan sa žučnim muljem, a u jednom slučaju bolesnik je prestao uzimati eluksadolin 2 tjedna prije javljanja simptoma.

Svi događaji povezani s gušteračom, bilo da su povezani sa spazmom Oddijevog sfinktera ili ne, bili su retrospektivno procijenjeni kao blagi, što ukazuje na odsustvo zatajenja organa i lokalnih ili sistemskih komplikacija. Svi događaji povezani s gušteračom riješili su se normalizacijom lipaze nakon prekida primjene eluksadolina, od kojih se 80% (4/5) riješilo unutar 1 tjedna od prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Od 1795 bolesnika s IBS-D-om koji su bili uključeni u klinička ispitivanja eluksadolina i kojima je bila dodijeljena doza od 75 mg ili 100 mg dvaput na dan, 139 (7,7%) bilo je u dobi od najmanje 65 godina, dok je 15 (0,8%) bilo u dobi od najmanje 75 godina.

Došlo je do sveukupnog porasta u učestalosti štetnih događaja u starijoj populaciji u usporedbi s bolesnicima u dobi od <65 godina, što je bilo usporedivo u svim liječenim skupinama, uključujući i skupinu s placebom.

Učestalost ozbiljnih štetnih događaja, gastrointestinalnih događaja i događaja koji su doveli do prekida liječenja bila je manja pri dozi od 75 mg u odnosu na dozu od 100 mg. Stoga se u toj populaciji može koristiti doza od 75 mg dvaput na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Jednokratne supraterepijske oralne doze eluksadolina do najviše 1000 mg, i jednokratne intranazalne doze do najviše 200 mg bile su povezane s većom incidencijom štetnih događaja nego jednokratna doza od 100 mg, a naročito događajima u probavnom sustavu i središnjem živčanom sustavu. Predoziranje eluksadolinom može rezultirati simptomima koji su posljedica pretjeranih poznatih farmakodinamičkih učinaka lijeka.

Terapija

U slučaju akutnog predoziranja bolesnika treba pažljivo promatrati i po potrebi mu pružiti standardno potporno liječenje. Treba uzeti u obzir ispiranje želuca ili primjenu aktivnog ugljena. S obzirom na to da eluksadolin djeluje na opioidne receptore, treba uzeti u obzir primjenu narkotičkog antagonista mi-opioidnih receptora, kao što je nalokson. Budući da nalokson ima kratki poluvijek, može biti potrebna ponovljena primjena. U slučaju primjene naloksona, treba pažljivo nadzirati osobe kako bi se uočio povratak simptoma predoziranja, što može ukazivati na potrebu za ponavljanjem injekcije naloksona.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antipropulzivi, ATK oznaka: A07DA06

Mehanizam djelovanja

Eluksadolin je lokalno djelujući, miješani agonist mi-opioidnih receptora (μ OR) i antagonist delta-opioidnih receptora (δ OR). Eluksadolin je također agonist na kapa-opioidnim receptorima (κ OR). Afiniteti vezivanja (K_i) eluksadolina za ljudski μ OR i δ OR su 1,8 nM, odnosno 430 nM. Afinitet vezivanja (K_i) eluksadolina za ljudski κ OR nije utvrđen; međutim, K_i za κ OR malog mozga zamorca je 55 nM. U životinja, eluksadolin stupa u interakciju s opioidnim receptorima u crijevima. Eluksadolin je pokazao djelotvornost u normaliziranju prolaza kroz GI trakt i defekacije u nekoliko životinjskih modela kod poremećaja gastrointestinalne funkcije inducirane stresom ili nastale nakon gastrointestinalne upale. Eluksadolin ima vrlo nisku bioraspoloživost nakon peroralne primjene i nema mjerljivih učinaka posredovanih središnjim živčanim sustavom (SŽS) kada se primjenjuje peroralno u životinja u učinkovitim dozama. Eluksadolin također poništava hiperalgetičke odgovore u životinjskom modelu akutne visceralne boli inducirane kolitisom.

Farmakodinamički učinci

Budući da je bioraspoloživost ograničena, farmakodinamička aktivnost eluksadolina temelji se pretežno na lokalnom djelovanju unutar GI trakta. U prilog nedostatku sistemskih farmakodinamičkih učinaka idu rezultati ispitivanja utjecaja na ovisnost o oralnoj primjeni lijeka u rekreacijskih korisnika opioida koji su pokazali da oralne doze do 1000 mg ne izazivaju značajno sužavanje zjenice niti značajan užitak u lijeku. Ispitivanje utjecaja na zlouporabu s intranazalnim dozama od 100 mg i 200 mg eluksadolina rezultiralo je višim sistemskim koncentracijama eluksadolina, što je izazvalo promjene u promjeru zjenice, ali je bilo povezano s odbojnošću prema lijeku. U bolesnika s dijagnozom IBS-D-a, nije utvrđen signal za štetne događaje posredovane središnjim živčanim

sustavom. Uzeti zajedno, rezultati ukazuju na to da kada se lijek primjenjuje u skladu s uputama u terapijskim dozama bolesnici neće imati značajne učinke na središnjem živčanom sustavu ili štetne događaje koji odgovaraju onima zlouporabe lijeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost eluksadolina u bolesnika s dijagnozom IBS-D-a ustanovljene su u dva randomizirana, multicentrična, multinacionalna, dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana ispitivanja (Ispitivanja 1 i 2). Uključeno je ukupno 1282 bolesnika u Ispitivanju 1 (IBS-3001) i 1146 bolesnika u Ispitivanju 2 (IBS-3002), a dobivali su lijek Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg ili placebo dvaput na dan. Sveukupno, srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 45 godina (raspon 18-80 godina sa 10% u dobi od najmanje 65 ili više godina), 66% žena, 86% bijelaca, 12% crnaca i 27% Hispanaca.

Svi su bolesnici zadovoljili Rimske kriterije III za IBS, a morali su zadovoljiti i sljedeće kriterije:

- prosječni bodovi najgore boli u abdomenu (eng. *worst abdominal pain*, WAP) u posljednja 24 sata od >3,0 na ljestvici od 0 do 10 tijekom tjedna prije randomizacije.
- prosječni dnevni bodovi konzistencije stolice (BSS) od $\geq 5,5$ i najmanje 5 dana s BSS bodovima ≥ 5 na ljestvici od 1 do 7 tijekom tjedna prije randomizacije.
- prosječni bodovi globalnog simptoma >2,0 na ljestvici od 0 do 4 (0 odgovara stanju bez simptoma, 1 odgovara blagim simptomima, 2 odgovara umjerenim simptomima, 3 odgovara teškim simptomima, a 4 odgovara vrlo teškim simptomima) u tjednu prije randomizacije

Dizajni ispitivanja bili su jednaki tijekom prvih 26 tjedana. Ispitivanje 1 (IBS-3001) nastavilo se kao dvostruko slijepo dodatnih 26 tjedana radi dugoročne sigurnosti (ukupno 52 tjedna liječenja), nakon čega je uslijedilo dvotjedno praćenje. Ispitivanje 2 (IBS-3002) obuhvaćalo je 4-tjedno jednostruko slijepo razdoblje ustezanja od lijeka uz primjenu placeba nakon dovršetka razdoblja liječenja od 26 tjedana.

Djelotvornost eluksadolina ocijenjena je primjenom cjelokupne analize bolesnika koji su odgovorili na liječenje kako je definirano simultanim poboljšanjem bodova dnevnog WAP-a za $\geq 30\%$ u usporedbi s tjednim prosjekom na početku ispitivanja i smanjenjem BSS-a na <5 u najmanje 50% dana unutar određenog vremenskog razdoblja. Poboljšanje u globalnim simptomima IBS-a ocijenjeno je na temelju odgovarajuće mjere ishoda odgovora u pogledu ublažavanja, definirane kao postizanje odgovarajućeg ublažavanja simptoma IBS-a u najmanje 50% tjedana i na mjeri ishoda odgovora u pogledu globalnih simptoma, definirane kao dnevna ocjena globalnih simptoma kao nepostojećih ili blagih u najmanje 50% dana. Rezultati mjera ishoda temeljili su se na elektroničkim dnevnim zapisima u obliku dnevnika koji su unosili bolesnici.

Rezultati djelotvornosti za $\geq 50\%$ dana s odgovorom na liječenje (primarni kompozitni ishod) tijekom 6 mjeseci prikazani su u Tablici 2. U oba ispitivanja, udio bolesnika koji su bili bolesnici s kompozitnim odgovorom na liječenje lijekom Truberzi 100 mg dvaput na dan bio je statistički značajno viši nego kod placeba. Udio bolesnika koji je odgovorio na liječenje odgovarajućim ublažavanjem simptoma bio je statistički značajno viši uz lijek Truberzi 100 mg dvaput na dan nego kod placeba tijekom razdoblja od 6 mjeseci u oba ispitivanja. Udio bolesnika koji je odgovorio na liječenje u pogledu globalnih simptoma bio je statistički značajno viši nego placebo za Truberzi 100 mg dvaput na dan tijekom razdoblja od 6 mjeseci u Ispitivanju 2 i brojčano viši nego placebo u Ispitivanju 1. Nije bilo razlika u djelotvornosti vezano uz spol.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti u randomiziranim kliničkim ispitivanjima

	Ispitivanje 1 (IBS 3001)			Ispitivanje 2 (IBS 3002)		
	Truberzi 100 mg n= 426	Truberzi 75 mg n= 427	Place- bo= 427	Truberzi 100 mg n= 382	Truberzi 75 mg n= 381	Place- bo n= 382
Kompozitni odgovor						

Stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje p vrijednosti	29% <0,001	23% 0,112	19%	33% <0,001	30% 0,001	20%
Odgovor u pogledu boli u abdomenu						
Stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje p vrijednosti	47% 0,355	45% 0,852	43%	50% 0,148	48% 0,448	45%
Odgovor u pogledu BSS-a <5						
Stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje p vrijednosti	34% 0,001	28% 0,186	24%	40% <0,001	34% <0,001	24%
Odgovor u pogledu odgovarajućeg ublažavanja						
Stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje p vrijednosti	49,5% 0,005	45,7% 0,097	40,0%	53,7% 0,006	52,8% 0,013	43,7%
Odgovor u pogledu globalnih simptoma						
Stope bolesnika koji su odgovorili na liječenje p vrijednosti	34,7% 0,063	35,1% 0,048	28,8%	43,2% 0,012	45,1% 0,002	34,3%

Za dnevni kompozitni odgovor, eluksadolin se počeo odvajati od placeba kratko nakon početka liječenja s maksimalno postignutim učinkom u 4.-6. tjednu koji je održan tijekom cijelog razdoblja liječenja. Uz to, udio bolesnika koji su imali kompozitni odgovor na liječenje eluksadolinom u svakom 4-tjednom razdoblju od 1. do 6. mjeseca bio je veći nego za placebo za obje doze u oba ispitivanja faze 3, što dokazuje da se djelotvornost održava kontinuiranim liječenjem lijekom eluksadolinom. Liječenje eluksadolinom također je rezultiralo značajnim poboljšanjem u bolesnika čiji simptomi IBS-D-a nisu bili odgovarajuće kontrolirani primjenom loperamida prije uključivanja. Kada je prag za odgovor u pogledu boli u abdomenu povećan na poboljšanje od $\geq 40\%$ ili $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost u dnevnoj najgoroj boli u abdomenu, udio bolesnika koji su odgovorili na liječenje u pogledu boli u abdomenu bio je 6%-7% viši za eluksadolin 100 mg dvaput na dan u usporedbi s placebom, što je bilo statistički značajno ($P \leq 0,009$) za objedinjene podatke (Ispitivanje 1 i Ispitivanje 2). Bolesnici koji su primali eluksadolin također su prijavili značajna smanjenja u učestalosti pražnjenja crijeva i nadutosti abdomena u usporedbi s placebom što je dokazano promjenama u odnosu na početne vrijednosti u dnevnim pražnjenjima crijeva i ocjeni nadutosti u 12. i 26. tjednu. Bolesnici koji su primali eluksadolin prijavili su značajan porast u danima bez hitnosti kako za $\geq 50\%$ dana bez hitnosti tako i za $\geq 75\%$ dana bez hitnosti. Nadalje, eluksadolin značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika, što je dokazano promjenom u odnosu na početne vrijednosti upitnika IBS-QOL u 12. i 26. tjednu.

Tijekom 4-tjednog jednostruko slijepog razdoblja ustezanja od lijeka u Ispitivanju 2 (IBS-3002), nije bilo dokaza proljeva ili boli u abdomenu nastalih kao posljedica ustezanja od lijeka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata kliničkih ispitivanja lijeka Truberzi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s dijagnozom IBS-D-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sistemska izloženost eluksadolinu nakon peroralne primjene je niska i u skladu s lokalnim djelovanjem u GI traktu. Djelatna tvar ima linearnu farmakokinetiku bez nakupljanja pri ponovljenom doziranju dvaput na dan. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iz plazme je 5 sati, uz visoku varijabilnost između ispitanika. Eluksadolin se prvenstveno uklanja neizmijenjen putem bilijarnog sustava, pri čemu bubrežna ima minimalnu ulogu u eliminaciji. Eluksadolin ne djeluje kao induktor/inhibitor glavnih enzima CYP, međutim, eluksadolin ima određene mogućnosti inaktivacije CYP3A4 koja se temelji na metabolizmu. Supstrat je i inhibitor prijenosnika jetrenog unosa OATP1B1 i supstrat prijenosnika jetrenog efluksa MRP2. Oštećenje funkcije jetre ili istodobna primjena sa ciklosporinom rezultira značajnim povećanjima koncentracije eluksadolina u plazmi.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost eluksadolina nije utvrđena, ali se procjenjuje da je niska zbog ograničene apsorpcije i učinaka prvog prolaska. Apsorpcija eluksadolina bila je brza natašte, s medijanom T_{max} vrijednosti od 2 sata. Primjena eluksadolina s obrokom s visokim udjelom masti značajno je smanjila C_{max} (50%) i AUC (60%) bez učinaka na T_{max} . Kod primjene višestrukih oralnih doza dvaput na dan nije bilo nakupljanja djelatne tvari.

Distribucija

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi procijenjeni prividni volumen distribucije eluksadolina bio je 27 100 l. U zdravih ispitanika, eluksadolin se umjereno (81%) veže za proteine plazme.

Biotransformacija

Eluksadolin se prvenstveno izlučuje putem fecesa, bilo kao neapsorbirana djelatna tvar ili putem bilijarnog sustava, pri čemu bubrežna ima minimalnu ulogu u eliminaciji.

In vitro ispitivanja pokazala su da je eluksadolin stabilan u ljudskim hepatocitima, jetrenim i crijevnim mikrosomima i da je detektiran jedino manji i neaktivni metabolit eluksadolina bio acil-glukuronid (M11), nastao glukuronidacijom dijela metoksibenzoatne kiseline. Nakon oralne doze od 1000 mg u zdravih muških dobrovoljaca, M11 je otkriven u urinu, ali ne i u sistemskej cirkulaciji.

Eluksadolin postoji pretežno kao (S,S)-dijastereomer (>99%), a kiralna konverzija *in vivo* je minimalna ili odsutna.

Eluksadolin ima niski potencijal za interakciju s drugim lijekovima na temelju ograničene *in vitro* CYP inhibicije/indukcije i s obzirom da eluksadolin nije supstrat za CYP-ove pri klinički značajnim koncentracijama.

Inhibitori OATP1B1

Eluksadolin je supstrat prijenosnika jetrenog unosa OATP1B1. Istodobna primjena eluksadolina s ciklosporinom (inhibitorom OATP1B1) povećala je izloženost eluksadolinu za približno 5 puta (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Inhibitori MRP2

Eluksadolin je supstrat prijenosnika jetrenog efluksa MRP2. Istodobna primjena eluksadolina s probenecidom (inhibitorom MRP2) rezultirala je porastom za približno 1,4 puta u izloženosti eluksadolinu. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Supstrati OATP1B1

Eluksadolin je inhibitor prijenosnika jetrenog unosa OATP1B1. Istodobna primjena eluksadolina s rosuvastatinom (supstratom OATP1B1) rezultirala je porastom za 1,4 puta u izloženosti rosuvastatinu i glavnom aktivnom metabolitu, n-dezmetil rosuvastatinu u usporedbi s primjenom samog rosuvastatina. Nije potrebno prilagođavati dozu za istodobno primijenjene supstrate OATP1B1. Međutim, potreban je oprez u bolesnika koji primaju visoke doze supstrata OATP1B1 (vidjeti dio 4.5).

Procjena interakcija s drugim lijekovima

In vitro ispitivanja ukazuju da eluksadolin ne djeluje kao induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, niti kao inhibitor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 i CYP2D6 pri klinički značajnim koncentracijama. CYP2E1 je bio malo inhibiran (50% inhibicijske

koncentracije [IC₅₀] od približno 20 µM [11 µg/ml]), iako se ne očekuje da će to rezultirati bilo kakvom klinički značajnom interakcijom.

In vitro ispitivanja na ljudskim jetrenim mikrosomima pokazala su da eluksadolin nije izravni inhibitor CYP3A4 pri klinički značajnim koncentracijama [IC₅₀ =450 µM], dok je u ljudskim crijevnim mikrosomima eluksadolin bio o metabolizmu ovisan inhibitor CYP3A4, s vrijednošću k_{inact} od 0,1 min⁻¹ i K₋₁ od 450 µM (256 µg/ml). Ipak, u kliničkim ispitivanjima na zdravim ispitanicima primjena eluksadolina u dozi od 100 mg dva puta dnevno tijekom jednog tjedna, uz jednokratnu dozu midazolama od 4 mg peroralno, nije utjecala na C_{max} midazolama, uz blagi pad vrijednosti AUC (~10%). C_{max} i AUC 1-hidroksi-midazolama, metabolita midazolama, porasli su za ~14%, odnosno 7%, što upućuje da bi eluksadolin mogao biti blagi induktor enzima CYP3A4 te da bi mogao smanjiti izloženost istodobno primijenjenih supstrata CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

In vitro ispitivanja pokazala su da je eluksadolin supstrat i inhibitor prijenosnika jetrenog unosa OATP1B1; supstrat prijenosnika jetrenog efluksa MRP2 i da nije supstrat niti inhibitor prijenosnika P-gp-a i BCRP-a.

Eliminacija

Nakon jednokratne peroralne doze od 300 mg [¹⁴C] eluksadolina u zdravih muških ispitanika, 82,2% ukupnog [¹⁴C] eluksadolina pronađeno je u fecesu u roku od 336 sati i manje od 1% pronađeno je u urinu u roku od 192 sata.

Posebne populacije

Dob, spol, etnička pripadnost

S obzirom na lokalno djelovanje eluksadolina u GI traktu, niski F_{oral} i nedostatak metabolizma, smatralo se da su nepotrebna prospektivna klinička ispitivanja u vezi razlika u dobi, indeksu tjelesne mase (ITM), etničkog podrijetla i spola. Farmakokinetički podaci zdravih dobrovoljaca koji su objedinjeni iz svih ispitivanjima faze 1 (primjenom jednokratne oralne doze od 100 mg) i analizirani kako bi se utvrdile moguće razlike na temelju spola, dobi, rase i ITM-a nisu pokazali značajne razlike.

Oštećenje funkcije bubrega

Sudionici sa završnim stadijem bolesti bubrega koji još nisu na dijalizi imali su C_{max} plazme eluksadolina 2,2 puta veći, a AUC_{0-t} 4,2 puta veći su u odnosu na njima odgovarajuće zdrave sudionike s normalnom funkcijom bubrega. Nepromijenjeni eluksadolin izlučen u mokraći iznosio je 0,01 % odnosno 0,05 % doze primijenjene u sudionika sa završnim stadijem bolesti bubrega odnosno zdravih sudionika. Iako je izloženost eluksadolinu značajno povećana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji još nisu na dijalizi u usporedbi s njima odgovarajućim, zdravim sudionicima s normalnom funkcijom bubrega, nije vjerojatno da je takvo povećanje klinički značajno jer je srednja geometrijska vrijednost za C_{max} i AUC_{0-t} u sudionika sa završnim stadijem bolesti bubrega bila u istom rasponu koji je zabilježen u nekoliko većih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca.

Oštećenje funkcije jetre

Prividni klirens eluksadolina značajno je smanjen, a poluvijek se povećava u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Nakon jednokratne oralne doze od 100 mg u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre i zdravih ispitanika, razine eluksadolina u plazmi bile su u prosjeku za 6 puta, 4 puta i 16 puta povećane u ispitanika s blagim, umjerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij A, B, C), dok je poluvijek porastao 3-5 puta (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Haplotipovi povezani uz slabo funkcioniranje OATP1B1

Razine u plazmi u bolesnika s genetskom predispozicijom za slabo funkcioniranje prijenosnika OATP1B1 su povećane i u tih bolesnika se može očekivati viša stopa štetnih događaja, naročito što se tiče gastrointestinalnih događaja, a mogu se očekivati i učinci na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. U štakora, eluksadolin se izlučivao u mlijeko u koncentraciji približno proporcionalnoj dozi, a maksimalne koncentracije bile su manje nego koncentracije u plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicifirana mikrokristalična celuloza (E460);
koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551);
krospovidon, tip B (E1202);
manitol (E421);
magnezijev stearat (E572);
poli(vinilni alkohol) (E1203);
titanijev dioksid (E171);
makrogol 3350 (E1521);
talk (E553b);
žuti željezov oksid (E172);
crveni željezov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PCTFE/ PVC/Al blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Veličine pakiranja od 28, 56 te višestruko pakiranje koje sadrži 168 (3 pakiranja od 56) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1126/001-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija – 75 mg

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg eluksadolina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
28 tableta
56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1126/001 56 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1126/002 28 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TRUBERZI 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA KUTIJI (S PLAVIM OKVIROM - SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE) –
75 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg eluksadolina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1126/005 168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TRUBERZI 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI Ljudskim OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA - SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE) –
75 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg eluksadolina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
56 tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1126/005 168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TRUBERZI 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI Ljudskim OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija – 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg eluksadolina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
28 tableta
56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1126/003 56 filmom obloženih tableta
EU/1/16/1126/004 28 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TRUBERZI 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA KUTIJI (S PLAVIM OKVIROM - SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE) – 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg eluksadolina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
Višestruko pakiranje: 168 (3 pakiranja od 56) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1126/006 168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

TRUBERZI 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI Ljudskim OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA-SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE) –
100 mg**

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg eluksadolina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
56 tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1126/006 168 filmom obloženih tableta (3 pakiranja od 56)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TRUBERZI 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI Ljudskim OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – 75 mg

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Allergan Pharmaceuticals International Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete.
eluksadolin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Allergan Pharmaceuticals International Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU
Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Truberzi 75 mg filmom obložene tablete eluksadolin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitatite cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Truberzi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Truberzi
3. Kako uzimati Truberzi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Truberzi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Truberzi i za što se koristi

Truberzi je lijek koji sadrži djelatnu tvar eluksadolin. Koristi se za liječenje sindroma iritabilnog crijeva (IBS) s proljevom (engl. *irritable bowel syndrome with diarrhoea*, IBS-D) u odraslih.

IBS je čest poremećaj crijeva. Glavni simptomi IBS-D-a uključuju:

- bol u trbuhu;
- nelagodu u trbuhu;
- proljev;
- hitno pražnjenje crijeva.

Truberzi djeluje na površini crijeva kako bi uspostavio normalnu funkciju crijeva te zaustavio osjećaj boli i nelagode u bolesnika s IBS-D-om.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Truberzi

Nemojte uzimati Truberzi:

- ako ste alergični na eluksadolin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate, ili ste imali, pankreatitis (upalu gušterače);
- ako nemate žučni mjehur od rođenja ili Vam je žučni mjehur kirurški odstranjen;
- ako imate, ili ste imali, problema sa zlouporabom alkohola, alkoholnom ovisnošću, ili ako konzumirate alkohol;
- ako imate, ili ste imali, bilo kakvo začepljenje žučnog mjehura, žučovoda ili gušterače (poput žučnih kamenaca, tumora, divertikula na dvanaesniku);
- ako imate, ili ste imali, bolest ili disfunkciju Oddijevog sfinktera (malog okruglog mišića u gornjem dijelu trbuha koji kontrolira protok žuči i gušteračinih sokova u gornji dio crijeva);
- ako imate bolest jetre sa smanjenom funkcijom jetre;

- ako ste imali zatvor neko vrijeme ili ako je zatvor glavni simptom Vašeg IBS-a (zove se 'IBS sa zatvorom' [engl. *irritable bowel syndrome with constipation*, IBS-C]);
- ako imate, ili možda imate, začepljenje u crijevima;
- ako uzimate lijekove koji mogu povećati razinu koncentracije eluksadolina u krvi (takozvani inhibitor OATP1B1, npr. ciklosporin).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni odnosi li se išta od navedenog na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Prestanite uzimati Truberzi i odmah potražite medicinsku pomoć ako se pojavi nešto od sljedećeg dok uzimate ovaj lijek:

- nova bol ili pogoršanje postojeće boli u području trbuha, sa ili bez mučnine i povraćanja;
 - bol može nastupiti ubrzo nakon što počnete uzimati Truberzi. Možete osjetiti bol na desnoj strani trbuha ili u gornjem dijelu trbuha, odmah ispod rebara. Može se činiti kao da se bol pomiče kroz leđa ili rame;
 - ti su simptomi manje česti i mogu ukazivati na probleme s gušteračom ili žučovodom (tj. na upalu gušterače ili spazam Oddijevog sfinktera);
 - rizik od pojave problema s gušteračom ili žučovodom može biti veći ako prekomjerno konzumirate alkohol,
 - spazam Oddijevog sfinktera obično nestane kada prestanete uzimati Truberzi.
- teški oblik zatvora.

Molimo da prijavite svom liječniku:

- koliko alkohola konzumirate (npr. broj pića dnevno);
- ako imate bilo kakve posljedice, kao što su omaglica i pospanost.

Budite posebno oprezni ako imate 65 godina ili više, jer postoji veći rizik da nastupe određene nuspojave (pogledajte dio 4.).

Djeca i adolescenti

Truberzi se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema informacija o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Truberzi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Izbjegavajte čestu primjenu loperamida (lijek koji se koristi za liječenje proljeva) ako uzimate Truberzi jer to može povećati rizik od zatvora. Izbjegavajte uzimanje lijeka Truberzi s bilo kojim drugim lijekom koji može izazvati zatvor poput opioida (npr. fentanil [koristi se za liječenje boli]) ili antikolinergici (npr. atropin [koristi se za liječenje srčanih poremećaja uz druge indikacije]).

Određeni lijekovi mogu povećati razinu lijeka Truberzi u krvi. Ti lijekovi mogu uključivati:

- ciklosporin (imunosupresiv koji se koristi za smanjivanje upale);
- gemfibrozil (koristi se za smanjivanje razine lipida);
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir (antiretroviroci koji se koriste za liječenje infekcije HIV-om);
- rifampicin (antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija).

Nemojte uzimati Truberzi s bilo kojim od gore navedenih lijekova.

Truberzi može povećati razinu određenih lijekova u krvi. Ti lijekovi mogu uključivati:

- rosuvastatin (statin koji se koristi za liječenje visokog kolesterola i sprječavanje kardiovaskularne bolesti);
- valsartan i olmesartan (koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka);

Truberzi može sniziti razinu nekih lijekova u krvi. Ti lijekovi mogu uključivati:

- eritromicin (koristi se za liječenje infekcija);

- midazolam (lijek koji smiruje kada se npr. podvrgavate endoskopskim postupcima);
- nifedipin (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka);
- alfentanil, fentanil (opioidni analgetici koji se koriste za liječenje boli);
- dihidroergotamin, ergotamin (koriste se za liječenje migrene);
- pimozid (koristi se za liječenje psihičkih poremećaja);
- kinidin (koristi se za liječenje bolesti srca);
- sirolimus, takrolimus (imunosupresivi koji se koriste za kontrolu imunološkog odgovora tijela).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Truberzi. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Trudnoća i dojenje

Truberzi se ne smije uzimati tijekom trudnoće ili dojenja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Truberzi utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima ili strojevima. Međutim, postoji mogućnost da se pojave nuspojave poput pospanosti ili omaglice dok uzimate Truberzi, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima za vrijeme uzimanja ovog lijeka dok ne doznate kako on utječe na Vas.

3. Kako uzimati Truberzi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Uobičajena preporučena doza je jedna tableta od 100 mg dvaput na dan.

Vaš liječnik može propisati nižu dozu od jedne tablete od 75 mg dvaput na dan ako:

- imate 65 godina ili više;
- ne podnosite dozu od 100 mg;

Tablete treba uzimati kroz usta s hranom, ujutro i navečer.

Ako uzmete više lijeka Truberzi nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Truberzi nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika ili potražite hitnu medicinsku pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Truberzi

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme i nastavite uobičajeno uzimati lijek.

Ako prestanete uzimati Truberzi

Nemojte prestati uzimati Truberzi bez prethodnog razgovora s liječnikom jer bi se Vaši simptomi mogli pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Prestanite uzimati Truberzi i odmah potražite medicinsku pomoć ako imate novu bol ili pogoršanje postojeće boli u trbuhu, sa ili bez mučnine i povraćanja, dok uzimate Truberzi. Ti se simptomi javljaju

manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) i mogu ukazivati na probleme s gušteračom ili žučovodom (npr. na upalu gušterače ili spazam Oddijevog sfinktera).

Ozbiljne alergijske reakcije pojavile su se u nekih osoba nakon uzimanja 1 ili 2 doze lijeka Truberzi. Odmah prestanite uzimati Truberzi i potražite hitnu liječničku pomoć ako imate znakove ili simptome alergijske reakcije, uključujući:

- oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla
- nedostatak zraka ili druge probleme s disanjem
- bol ili stezanje u prsnoj koži
- svrbež
- osip
- koprivnjača

Nakon uzimanja lijeka Truberzi bilo je pojava teškog oblika zatvora koji može dovesti do hospitalizacije. Prestanite uzimati Truberzi i odmah se javite svom liječniku ako imate teški oblik zatvora dok uzimate Truberzi.

Izbjegavajte uzimanje lijeka Truberzi s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati zatvor (vidjeti dio 2: Drugi lijekovi i Truberzi).

Druge nuspojave mogu uključivati

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- omaglica;
- pospanost;
- zatvor;
- mučnina;
- bol u trbuhu;
- povraćanje;
- vjetrovi;
- nadutost;
- žgaravica ili povrat kiseline;
- osip;
- poremećeni nalaz krvnih pretraga (povećane razine određenih jetrenih enzima).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Truberzi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Truberzi sadrži

- Djelatna tvar je eluksadolina. Jedna tableta sadrži 75 mg eluksadolina.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: silicifirana mikrokristalična celuloza (E460); koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551); krosповidon, tip B (E1202); manitol (E421) i magnezijev stearat (E572).
Film-ovojnica: poli(vinilni alkohol) (E1203); titanijev dioksid (E171); makrogol 3350 (E1521); talk (E553b); žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Kako Truberzi izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete su modificiranog oblika kapsule, blijedožute do svijetlosmeđe boje s utisnutom oznakom „FX75“ na jednoj strani.

Tablete su pakirane u blisterima od PCTFE/PVC/Al. Lijek Truberzi je raspoloživ u pakiranjima od 28 ili 56 filmom obloženih tableta te u višestrukom pakiranju od 168 filmom obloženih tableta koje se sastoji od 3 kutije, a svaka sadrži 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Lijek koji više nije odobren

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Profarim Lda
Tel: + 351214253242

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Truberzi 100 mg filmom obložene tablete eluksadolin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitatite cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Truberzi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Truberzi
3. Kako uzimati Truberzi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Truberzi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Truberzi i za što se koristi

Truberzi je lijek koji sadrži djelatnu tvar eluksadolin. Koristi se za liječenje sindroma iritabilnog crijeva (IBS) s proljevom (engl. *irritable bowel syndrome with diarrhoea* IBS-D) u odraslih.

IBS je čest poremećaj crijeva. Glavni simptomi IBS-D-a uključuju:

- bol u trbuhu;
- nelagodu u trbuhu;
- proljev;
- hitno pražnjenje crijeva.

Truberzi djeluje na površini crijeva kako bi uspostavio normalnu funkciju crijeva te zaustavio osjećaj boli i nelagode u bolesnika s IBS-D-om.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Truberzi

Nemojte uzimati Truberzi:

- ako ste alergični na eluksadolin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate, ili ste imali, pankreatitis (upalu gušterače);
- ako nemate žučni mjehur od rođenja ili Vam je žučni mjehur kirurški odstranjen;
- ako imate, ili ste imali, problema sa zlouporabom alkohola, alkoholnom ovisnošću, ili ako konzumirate alkohol;
- ako imate, ili ste imali, bilo kakvo začepljenje žučnog mjehura, žučovoda ili gušterače (poput žučnih kamenaca, tumora, divertikula na dvanaesniku);
- ako imate, ili ste imali, bolest ili disfunkciju Oddijevog sfinktera (malog okruglog mišića u gornjem dijelu trbuha koji kontrolira protok žuči i gušteračinih sokova u gornji dio crijeva);
- ako imate bolest jetre sa smanjenom funkcijom jetre;

- ako ste imali zatvor neko vrijeme ili ako je zatvor glavni simptom vašeg IBS-a (zove se 'IBS sa zatvorom' [engl. *irritable bowel syndrome with constipation*, IBS-C]);
- ako imate, ili možda imate, začepljenje u crijevima;
- ako uzimate lijekove koji mogu povećati razinu koncentracije eluksadolina u krvi (takozvani inhibitor OATP1B1, npr. ciklosporin).

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako niste sigurni odnosi li se išta od navedenog na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Prestanite uzimati Truberzi i odmah potražite medicinsku pomoć ako se pojavi nešto od sljedećeg dok uzimate ovaj lijek:

- nova bol ili pogoršanje postojeće boli u području trbuha, sa ili bez mučnine i povraćanja;
 - bol može nastupiti ubrzo nakon što počnete uzimati Truberzi. Možete osjetiti bol na desnoj strani trbuha ili u gornjem dijelu trbuha, odmah ispod rebara. Može se činiti kao da se bol pomiče kroz leđa ili rame;
 - ti su simptomi manje česti i mogu ukazivati na probleme s gušteračom ili žučovodom (tj. na upalu gušterače ili spazam Oddijevog sfinktera);
 - rizik od pojave problema s gušteračom ili žučovodom može biti veći ako prekomjerno konzumirate alkohol,
 - spazam Oddijevog sfinktera obično nestane kada prestanete uzimati Truberzi.
- teški oblik zatvor.

Molimo da prijavite svom liječniku:

- koliko alkohola konzumirate (npr. broj pića dnevno);
- ako imate bilo kakve posljedice, kao što su omaglica i pospanost.

Budite posebno oprezni ako imate 65 godina ili više, jer postoji veći rizik da nastupe određene nuspojave (pogledajte dio 4.).

Djeca i adolescenti

Truberzi se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema informacija o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Truberzi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Izbjegavajte čestu primjenu loperamida (lijek koji se koristi za liječenje proljeva) ako uzimate Truberzi jer to može povećati rizik od zatvora. Izbjegavajte uzimanje lijeka Truberzi s bilo kojim drugim lijekom koji može izazvati zatvor poput opioida (npr. fentanil [koristi se za liječenje boli]) ili antikolinergici (npr. atropin [koristi se za liječenje srčanih poremećaja uz druge indikacije]).

Određeni lijekovi mogu povećati razinu lijeka Truberzi u krvi. Ti lijekovi mogu uključivati:

- ciklosporin (imunosupresiv koji se koristi za smanjivanje upale);
- gemfibrozil (koristi se za smanjivanje razine lipida);
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir (antiretroviroci koji se koriste za liječenje infekcije HIV-om);
- rifampicin (antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija).

Nemojte uzimati Truberzi s bilo kojim od gore navedenih lijekova.

Truberzi može povećati razinu određenih lijekova u krvi. Ti lijekovi mogu uključivati:

- rosuvastatin (statin koji se koristi za liječenje visokog kolesterola i sprječavanje kardiovaskularne bolesti);
- valsartan i olmesartan (koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka);

Truberzi može sniziti razinu nekih lijekova u krvi. Ti lijekovi mogu uključivati:

- eritromicin (koristi se za liječenje infekcija);

- midazolam (lijek koji smiruje kada se npr. podvrgavate endoskopskim postupcima);
 - nifedipin (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka);
 - alfentanil, fentanil (opioidni analgetici koji se koriste za liječenje boli);
 - dihidroergotamin, ergotamin (koriste se za liječenje migrene);
 - pimoqid (koristi se za liječenje psihičkih poremećaja);
 - kinidin (koristi se za liječenje bolesti srca);
 - sirolimus, takrolimus (imunosupresivi koji se koriste za kontrolu imunološkog odgovora tijela).
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Truberzi. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Trudnoća i dojenje

Truberzi se ne smije uzimati tijekom trudnoće ili dojenja. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Malo je vjerojatno da će Truberzi utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima ili strojevima. Međutim, postoji mogućnost da se pojave nuspojave poput pospanosti ili omaglice dok uzimate Truberzi, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima za vrijeme uzimanja ovog lijeka dok ne doznate kako on utječe na Vas.

3. Kako uzimati Truberzi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 100 mg dvaput na dan.
Tablete treba uzimati kroz usta s hranom, ujutro i navečer.

Ako uzmete više lijeka Truberzi nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Truberzi nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika ili potražite hitnu medicinsku pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Truberzi

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme i nastavite uobičajeno uzimati lijek.

Ako prestanete uzimati Truberzi

Nemojte prestati uzimati Truberzi bez prethodnog razgovora s liječnikom jer bi se Vaši simptomi mogli pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Prestanite uzimati Truberzi i odmah potražite medicinsku pomoć ako imate novu bol ili pogoršanje postojeće boli u trbuhu, sa ili bez mučnine i povraćanja, dok uzimate Truberzi. Ti se simptomi pojavljuju manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) i mogu ukazivati na probleme s gušteračom ili žučovodom (npr. na upalu gušterače ili spazam Oddijevog sfinktera).

Ozbiljne alergijske reakcije pojavile su se u nekih osoba nakon uzimanja 1 ili 2 doze lijeka Truberzi. Odmah prestanite uzimati Truberzi i potražite hitnu liječničku pomoć ako imate znakove ili simptome alergijske reakcije, uključujući:

- oticanje lica, usana, usta, jezika i/ili grla
- nedostatak zraka ili druge probleme s disanjem
- bol ili stezanje u prsnoj koži
- svrbež
- osip
- koprivnjača

Nakon uzimanja lijeka Truberzi bilo je pojava teškog oblika zatvora koji može dovesti do hospitalizacije. Prestanite uzimati Truberzi i odmah se javite svom liječniku ako imate teški oblik zatvora dok uzimate Truberzi.

Izbjegavajte uzimanje lijeka Truberzi s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati zatvor (vidjeti dio 2: Drugi lijekovi i Truberzi).

Druge nuspojave mogu uključivati

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- omaglica;
- pospanost;
- zatvor;
- mučnina;
- bol u trbuhu;
- povraćanje;
- vjetrovi;
- nadutost;
- žgaravica ili povrat kiseline;
- osip;
- poremećeni nalaz krvnih pretraga (povećane razine određenih jetrenih enzima).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Truberzi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Truberzi sadrži

- Djelatna tvar je eluksadolin. Jedna tableta sadrži 100 mg eluksadolina.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: silicifirana mikrokristalična celuloza (E460); koloidni, bezvodni silicijev dioksid (E551); krosповidon, tip B (E1202); manitol (E421) i magnezijev stearat (E572).
Film-ovojnica: poli(vinilni alkohol) (E1203); titanijev dioksid (E171); makrogol 3350 (E1521); talk (E553b); žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Kako Truberzi izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete su modificiranog oblika kapsule, ružičasto-narančaste boje do boje breskve s utisnutom oznakom „FX100“ na jednoj strani.

Tablete su pakirane u blisterima od PCTFE/PVC/Al. Lijek Truberzi je raspoloživ u pakiranjima od 28 ili 56 filmom obloženih tableta te u višestrukom pakiranju od 168 filmom obloženih tableta koje se sastoji od 3 kutije, a svaka sadrži 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Lijek koji više nije odobren

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren