

*Medicamento já não autorizado*

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película.

Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de eluxadolina.

### Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de eluxadolina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

### Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película amarelo pálido a castanho claro, em forma de cápsula modificada, com aproximadamente 7 mm x 17 mm e a gravação “FX75” numa das faces.

### Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película rosa alaranjado a cor de pêssego, em forma de cápsula modificada, com aproximadamente 8 mm x 19 mm e a gravação “FX100” numa das faces.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Truberzi é indicado em adultos para o tratamento da síndrome do intestino irritável com diarreia (SII-D).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças gastrointestinais.

A dose recomendada é 200 mg por dia (um comprimido de 100 mg, tomado duas vezes por dia).

Para doentes que não consigam tolerar a dose diária de 200 mg (um comprimido de 100 mg, tomado duas vezes por dia), a dose pode ser reduzida para 150 mg (um comprimido de 75 mg tomado duas vezes por dia).

#### *Idosos*

Em princípio, as recomendações posológicas gerais também se aplicam a doentes com 65 anos ou mais de idade.

Contudo, dado o potencial de sensibilidade aumentada para ter efeitos secundários, pode ser considerado o início do tratamento com eluxadolina com uma dose de 150 mg por dia (um comprimido de 75 mg tomado duas vezes por dia). Se esta dose for bem tolerada, mas não for suficientemente eficaz, a posologia pode ser subsequentemente aumentada para 200 mg por dia (um comprimido de 100 mg tomado duas vezes por dia). Ver secção 4.4.

#### *Doentes com compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste da dose com base na função renal (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia da eluxadolina em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Os benefícios e os riscos do tratamento devem ser periodicamente avaliados no contexto da gravidade dos sintomas do doente.

#### Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos devem ser tomados com alimentos de manhã e à noite (ver secção 5.2).

Os doentes devem ser instruídos que, se falharem uma dose (atraso de 4 horas), devem tomar a dose seguinte à hora habitual e não devem tomar 2 doses ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à eluxadolina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Alcoolismo, consumo abusivo de álcool, dependência de álcool ou uso excessivo crónico ou agudo de álcool. Estes doentes têm um risco acrescido de pancreatite aguda (ver secção 4.4).
- Obstrução das vias biliares e/ou do canal pancreático (por exemplo, cálculos biliares, tumores ou divertículo duodenal periampular) conhecidas ou suspeitas ou com doença ou disfunção do esfíncter de Oddi. Estes doentes têm um risco acrescido de espasmo do esfíncter de Oddi (ver secção 4.4).
- Doentes que não tenham vesícula biliar (por exemplo, devido a colecistectomia ou agenesia). Estes doentes têm um risco acrescido de desenvolver reações adversas graves como pancreatite e/ou espasmo do esfíncter de Oddi (ver secção 4.4).
- Doentes em tratamento com inibidores potentes do OATP1B1 (por exemplo, ciclosporina).
- Antecedentes de pancreatite, ou doenças estruturais do pâncreas conhecidas ou suspeitas, incluindo obstrução do canal pancreático. Estes doentes têm um risco acrescido de pancreatite aguda (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático (Child-Pugh Classe A-C). Estes doentes estão em risco de ter concentrações plasmáticas significativamente elevadas de eluxadolina (ver secções 4.4 e 5.2).
- Antecedentes de obstipação crónica ou grave ou sequelas da obstipação, ou obstrução mecânica gastrointestinal conhecida ou suspeita. Estes doentes podem estar em risco de complicações graves de obstrução intestinal.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Pancreatite

Existe um risco acrescido de pancreatite, associado ou não a espasmo do esfíncter de Oddi (ver secção 4.3), em doentes que estejam a tomar eluxadolina. Foram notificados casos graves que resultaram na hospitalização e morte, especialmente em doentes sem vesícula biliar. Truberzi é contraindicado em doentes sem vesícula biliar e noutras condições que aumentem o risco de desenvolver pancreatite (ver secção 4.3). A maioria dos casos notificados de pancreatite grave ocorreu na primeira semana após o início do tratamento com a eluxadolina e alguns doentes manifestaram sintomas após a toma de uma ou duas doses. Contudo, também foram notificados casos de pancreatite em tratamentos de maior duração.

Os doentes devem ser informados e monitorizados quanto ao aparecimento de sinais e sintomas sugestivos de pancreatite, tais como dor abdominal, que pode irradiar para as costas ou ombros, náuseas e vômitos. Os doentes devem ser instruídos a suspender o medicamento e a procurar cuidados médicos, caso estes sintomas se desenvolvam durante a utilização de eluxadolina (ver secção 4.8).

Todos os doentes devem ser instruídos a não consumir álcool durante o tratamento com eluxadolina.

#### Espasmo do esfíncter de Oddi

Dado o agonismo dos recetores opioides mu da eluxadolina, há um potencial de risco acrescido de espasmo do esfíncter de Oddi, resultando em pancreatite ou aumento das enzimas hepáticas, associado a dor abdominal aguda (por exemplo, dor do tipo biliar), em doentes que estejam a tomar eluxadolina, especialmente em doentes sem vesícula biliar (ver secções 4.3 e 4.8). Os doentes com conhecida ou suspeita doença ou disfunção do esfíncter de Oddi e/ou doença do trato biliar ou doença pancreática, incluindo antecedentes de pancreatite, e aqueles que foram submetidos a uma colecistectomia ou não tenham vesícula biliar por outras razões, não devem tomar este medicamento (ver secção 4.3).

No período pós-comercialização, foram notificadas reações adversas graves de espasmo do esfíncter de Oddi com ou sem pancreatite que resultaram na hospitalização, especialmente em doentes sem vesícula biliar. A maioria dos casos notificados de espasmo do esfíncter de Oddi grave ocorreu na primeira semana após o início do tratamento com a eluxadolina e alguns doentes manifestaram sintomas após a toma de uma ou duas doses. Truberzi é contraindicado em doentes sem vesícula biliar. Os doentes com doença ou disfunção do esfíncter de Oddi conhecida ou suspeita e/ou doença do trato biliar ou doença pancreática conhecida ou suspeita, incluindo antecedentes de pancreatite, não devem tomar Truberzi (ver secção 4.3).

Os doentes devem ser instruídos a suspender o tratamento imediatamente e a procurar cuidados médicos, se tiverem sintomas sugestivos de espasmo do esfíncter de Oddi, tais como o agravamento agudo da dor abdominal (por exemplo, dor epigástrica ou biliar [isto é, no quadrante superior direito] aguda), que pode irradiar para as costas ou ombros, com ou sem náuseas e vômitos. Truberzi não deve ser reiniciado em doentes que desenvolveram obstrução do canal biliar ou espasmo do esfíncter de Oddi durante a utilização de Truberzi (ver secção 4.3).

#### Obstipação

A eluxadolina pode causar obstipação. Evite a utilização concomitante de eluxadolina com outros medicamentos que possam causar obstipação (ver secção 4.5). Se os doentes desenvolverem obstipação grave, devem ser instruídos a suspender a administração de Truberzi e a procurar cuidados médicos.

O risco de obstipação com eluxadolina em doentes com outros subtipos de SII é desconhecido, mas pode ser acrescido. Recomenda-se precaução na administração de eluxadolina em doentes com SII, cujos hábitos intestinais variam ao longo do tempo.

#### Sonolência e sedação

Há um potencial de risco acrescido de sonolência e sedação durante a toma de eluxadolina (ver secção 4.8) em doentes que possam ter níveis plasmáticos elevados, tais como os doentes com uma predisposição genética para um fraco funcionamento do transportador do OATP1B1. Como a predisposição genética do doente pode ser desconhecida, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados para detetar um eventual compromisso de capacidades físicas ou mentais que sejam necessárias para realizar atividades potencialmente de risco, como conduzir um carro ou utilizar máquinas (ver secções 4.7 e 4.8).

#### Farmacodependência e potencial de abuso

Com base nas propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas (biodisponibilidade oral muito baixa), é esperado que a eluxadolina tenha um potencial mínimo de abuso ou dependência.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

De um modo geral, houve uma frequência acrescida de acontecimentos adversos notificados em estudos clínicos em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Contudo, os doentes com 65 anos ou mais de idade, tratados com uma dose de 75 mg duas vezes por dia tiveram uma taxa mais reduzida de acontecimentos adversos graves, assim como de acontecimentos adversos que levaram à descontinuação, em comparação com os doentes tratados com uma dose de 100 mg duas vezes por dia (ver secção 4.8). Por conseguinte, a dose de 75 mg duas vezes por dia pode ser considerada para esta população, mas a sua relação de benefício/risco deve ser avaliada periodicamente no contexto da gravidade dos sintomas (ver secção 4.2).

#### *População pediátrica*

A eluxadolina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes, uma vez que não foi estudada nesta população (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Nos participantes com doença renal em fase terminal (ESRD) ainda não submetidos a diálise, a exposição à eluxadolina aumentou significativamente em comparação com os participantes saudáveis equiparados com função renal normal. Contudo, é pouco provável que esse aumento tenha significância clínica (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

A eluxadolina não pode ser utilizada em doentes com antecedentes ou compromisso hepático conhecido ou suspeito (Child-Pugh Classe A-C) (ver secção 4.3).

#### *Efeito da variabilidade da função do transportador do OATP1B1 nos níveis plasmáticos*

Os níveis plasmáticos em doentes com uma predisposição genética para o fraco funcionamento do transportador do OATP1B1 são aumentados e, nestes doentes, pode ser esperada uma taxa mais elevada de acontecimentos adversos, especialmente em relação a acontecimentos gastrointestinais, assim como a efeitos no SNC (ver secção 5.2).

#### *Má absorção de ácidos biliares*

Uma proporção relevante de doentes diagnosticados com SII-D pode ser afetada por má absorção de ácidos biliares como uma potencial razão para os sintomas de SII-D. A segurança e eficácia da eluxadolina neste subgrupo de doentes com SII-D não foram estabelecidas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Medicamentos que causam obstipação

Apesar de não terem sido demonstradas quaisquer interações diretas fármaco-fármaco, o uso crónico de loperamida com eluxadolina deve ser evitado, uma vez que tal pode aumentar o risco de obstipação. O uso de eluxadolina com outros medicamentos que podem causar obstipação (por exemplo, anticolinérgicos, opioides, etc.) também deve ser evitado.

### Inibidores do OATP1B1

A coadministração de inibidores do OATP1B1 (ciclosporina, gemfibrozil, antirretrovirais (atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir), rifampicina) com eluxadolina pode aumentar a exposição à eluxadolina (ver secção 5.2). A eluxadolina não deve ser administrada concomitantemente com tais medicamentos (ver secção 4.3).

### Substratos do OATP1B1

A eluxadolina aumenta a exposição do substrato do OATP1B1 coadministrado rosuvastatina (ver secção 5.2) em até 40% da exposição total, o que não é considerado normalmente como sendo clinicamente relevante. Contudo, o efeito sobre outras estatinas, que sejam substratos do OATP1B1 mais sensíveis (por exemplo, sinvastatina e atorvastatina) pode ser mais acentuado. Por conseguinte, deve ter-se precaução nos doentes que estejam a receber tais medicamentos, especialmente em doses elevadas.

Outros substratos potencialmente afetados incluem, por exemplo, sartans (valsartan, olmesaran).

### Substratos do CYP3A

A exposição sistémica a medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 poderá ser diminuída quando coadministrados com a eluxadolina. Pode ocorrer perda de eficácia, especialmente quando medicamentos com doses baixas e índice terapêutico estreito (por exemplo, alfentanilo, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus) são coadministrados com eluxadolina.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de eluxadolina em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Truberzi durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se a eluxadolina é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de eluxadolina no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Truberzi, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados humanos disponíveis sobre o efeito da eluxadolina na fertilidade. Nos ratos, não houve qualquer efeito sobre acasalamento, fertilidade e índices de fecundidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da eluxadolina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Devido a acontecimentos de sonolência e sedação observados em estudos clínicos, deve ter-se precaução (ver secções 4.4 e 4.5).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (incidência >5%) notificadas foram obstipação (7% e 8% dos doentes tratados com 75 mg e 100 mg, respetivamente), náuseas (7% e 8% dos doentes tratados com 75 mg e 100 mg, respetivamente) e dor abdominal (6% e 7% dos doentes tratados com 75 mg e 100 mg, respetivamente). Também podem ocorrer reações adversas graves de pancreatite (0,2% e 0,3% dos doentes tratados com 75 mg e 100 mg, respetivamente) e espasmo do esfíncter de Oddi (0,2% dos doentes tratados com 75 mg e 0,8% dos doentes tratados com 100 mg).

### Lista de reações adversas em tabela

As seguintes reações adversas consideradas relacionadas com o tratamento de eluxadolina através dos resultados de ensaios clínicos e de notificações espontâneas são apresentadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos e a convenção sobre a frequência da MedDRA: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

<i>Classes de sistemas de órgãos</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Desconhecido</i>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade <sup>6</sup>
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas		

	Sonolência <sup>1</sup>		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Obstipação Náuseas Dor abdominal <sup>2</sup> Vômitos Flatulência Distensão abdominal Afeção de refluxo gastroesofágico <sup>4</sup>	Espasmo do esfíncter de Oddi <sup>3</sup> Pancreatite	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Erupção cutânea <sup>5</sup>		
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	ALT aumentada AST aumentada		

<sup>1</sup> O termo “sonolência” inclui: sonolência e sedação.

<sup>2</sup> O termo “dor abdominal” inclui: dor abdominal, dor abdominal baixa e dor abdominal alta.

<sup>3</sup> O termo “espasmo do esfíncter de Oddi” inclui: manifestação como pancreatite (os termos incluem pancreatite alcoólica, pancreatite e pancreatite aguda) e aumento das enzimas hepáticas com dor abdominal (os termos incluem dor abdominal, dor abdominal alta, dispepsia e disfunção do esfíncter de Oddi).

<sup>4</sup> O termo “afeção de refluxo gastroesofágico” inclui afeção de refluxo gastroesofágico, dispepsia e gastrite.

<sup>5</sup> O termo “erupção cutânea” inclui: dermatite, dermatite alérgica, erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção máculopapulosa, erupção papulosa, erupção pruriginosa, urticária e urticária idiopática.

<sup>6</sup> O termo “hipersensibilidade” inclui: anafilaxia, angioedema (por exemplo, rosto e/ou garganta inchada), dispneia, aperto na garganta e aperto/dor no peito - notificados espontaneamente no período de pós-comercialização.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Obstipação*

Aproximadamente 50% dos acontecimentos de obstipação ocorreram nas primeiras 2 semanas de tratamento.

As taxas de obstipação grave foram inferiores a 1% em doentes tratados com 75 mg e 100 mg de eluxadolina e não houve quaisquer complicações graves de obstipação relacionadas com o uso de eluxadolina nos estudos principais. 1% dos doentes tratados com 75 mg e 2% dos doentes tratados com 100 mg descontinuaram o tratamento ou suspenderam temporariamente a administração devido a obstipação, respetivamente, comparativamente a <1% dos doentes tratados com placebo. Os doentes devem ser instruídos a suspender o medicamento e a procurar cuidados médicos, se desenvolverem obstipação grave (ver secção 4.4).

##### *Espasmo do esfíncter de Oddi*

Nos estudos clínicos, os acontecimentos de espasmo do esfíncter de Oddi manifestaram-se através do aumento das enzimas hepáticas associado a dor abdominal em 8 doentes, pancreatite em 1 doente e dor abdominal com aumento da lipase inferior a 3 vezes o limite superior normal em 1 doente. 80% (8/10) dos acontecimentos de espasmo do esfíncter de Oddi ocorreram durante a primeira semana de tratamento. Todos os acontecimentos se resolveram com a descontinuação de Truberzi, tendo os sintomas melhorado normalmente no dia seguinte. Todos os acontecimentos de espasmo do esfíncter de Oddi ocorreram em doentes sem vesícula biliar. Por conseguinte, a eluxadolina é contraindicada nesta população, tal como nos doentes com problemas anteriores no trato biliar (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4). Não pode ser excluída a ocorrência de tais acontecimentos em doentes com um trato biliar intacto.

##### *Pancreatite*

Foram notificados casos adicionais de pancreatite não associada a espasmo do esfíncter de Oddi nos estudos clínicos. Dos 5 casos notificados, 3 estiveram associados com a ingestão excessiva de álcool, 1

esteve associado a lama biliar e, num caso, o doente descontinuou a eluxadolina 2 semanas antes do início dos sintomas.

Todos os acontecimentos pancreáticos, quer tenham estado associados ou não ao espasmo do esfíncter de Oddi, foram avaliados retrospectivamente como ligeiros, indicando uma ausência de falência do órgão e ausência de complicações locais ou sistémicas. Todos os acontecimentos pancreáticos resolveram-se com a normalização da lipase após a descontinuação de eluxadolina com 80% (4/5) dos casos a resolver-se no espaço de uma semana após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

#### *Idosos*

Dos 1795 doentes com SII-D que participaram nos estudos clínicos com eluxadolina e que foram distribuídos para receberem 75 mg ou 100 mg, duas vezes por dia, 139 (7,7%) tinham, pelo menos, 65 anos de idade, enquanto 15 (0,8%) tinham, pelo menos, 75 anos de idade.

Houve um aumento global na frequência de acontecimentos adversos na população idosa comparativamente a doentes <65 anos que foi comparável em todos os grupos de tratamento, incluindo do placebo.

A frequência de acontecimentos adversos graves, acontecimentos gastrointestinais e acontecimentos que levaram a uma descontinuação teve tendência a ser menor com a dose de 75 mg, comparativamente à dose de 100 mg. Por conseguinte, nesta população, a dose de 75 mg, duas vezes ao dia, pode ser utilizada (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

Doses supraterapêuticas orais únicas de eluxadolina até 1000 mg e doses intranasais únicas até 200 mg estiveram associadas a uma maior incidência de acontecimentos adversos em comparação com uma dose única de 100 mg, especialmente em termos de acontecimentos gastrointestinais e a nível do sistema nervoso central. Uma sobredosagem de eluxadolina pode provocar sintomas resultantes de uma intensificação dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos do medicamento.

#### Tratamento

No caso de uma sobredosagem aguda, o doente deve ser cuidadosamente observado e deve ser administrado um tratamento de suporte padrão, conforme necessário. Deve ser considerada a opção de uma lavagem ao estômago ou administração de carvão. Dada a ação da eluxadolina nos recetores opioides, deve ser considerada a administração de um antagonista narcótico dos recetores opioides mu, como a naloxona. Tendo em consideração a curta semivida da naloxona, poderá ser necessário repetir a administração. No caso da administração de naloxona, os indivíduos devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar o reaparecimento dos sintomas de sobredosagem, que podem indicar a necessidade de repetição da injeção de naloxona.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: obstipantes, código ATC: A07DA06

#### Mecanismo de ação

A eluxadolina é um agonista misto dos recetores opioides mu ( $\mu$ OR) e antagonista dos recetores de opioides delta ( $\delta$ OR) de ação local. A eluxadolina é também um agonista dos recetores opioides kappa ( $\kappa$ OR). As afinidades de ligação ( $K_i$ ) da eluxadolina para os  $\mu$ OR e  $\delta$ OR humanos são 1,8 nM e



430 nM, respetivamente. A afinidade de ligação ( $K_i$ ) da eluxadolina para os  $\kappa$ OR humanos não foi determinada; contudo, a  $K_i$  para os  $\kappa$ OR do cerebelo do porquinho-da-índia é de 55 nM. Nos animais, a eluxadolina interage com os recetores opioides nos intestinos. A eluxadolina demonstrou eficácia na normalização do trânsito GI e da defecação em vários modelos de função GI alterada após inflamação GI ou induzida pelo *stress* em animais. A eluxadolina possui uma biodisponibilidade oral muito baixa e não exerce efeitos detetáveis mediados pelo sistema nervoso central (SNC), quando administrada oralmente em animais, em doses eficazes. A eluxadolina também inverte as respostas hiperalgésicas num modelo animal de dor visceral aguda induzida por colite.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Como a biodisponibilidade é limitada, a atividade farmacodinâmica da eluxadolina baseia-se predominantemente na ação local no trato GI. Suportando a falta de efeitos farmacodinâmicos sistémicos estão os resultados de um estudo de potencial abuso por via oral em utilizadores de opioides recreativos que demonstraram que doses orais até 1000 mg não provocaram constrição pupilar nem gosto pelo consumo da substância significativos. Um estudo de potencial abuso com doses intranasais de 100 mg e 200 mg de eluxadolina resultaram em concentrações sistémicas mais elevadas de eluxadolina que provocaram alterações no diâmetro das pupilas, mas estiveram associadas a aversão à substância. Em doentes com SII-D, não foi identificado qualquer sinal de acontecimentos adversos mediado pelo sistema nervoso central. Em conjunto, estes resultados sugerem que, quando se utiliza o medicamento como indicado, com doses terapêuticas, os doentes não têm efeitos significativos a nível do sistema nervoso central nem acontecimentos adversos consistentes com uma substância de abuso.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de eluxadolina em doentes de SII-D foram estabelecidas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, multinacionais, com dupla ocultação e controlados com placebo (Estudos 1 & 2). Foram incluídos um total de 1282 doentes no Estudo 1 (IBS-3001) e de 1146 doentes no Estudo 2 (IBS-3002) os quais receberam tratamento com Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg ou placebo, duas vezes por dia. Globalmente, os doentes tinham uma idade média de 45 anos (intervalo de 18-80 anos, com 10% com pelo menos, com 65 anos ou mais de idade), 66% do sexo feminino, 86% caucasianos, 12% de raça negra e 27% hispânicos.

Todos os doentes cumpriram os critérios de Roma III para a SII e foi-lhes exigido que cumprissem os seguintes critérios:

- uma média de avaliações da pior dor abdominal (WAP) nas últimas 24 horas de  $>3,0$  numa escala de 0 a 10 durante a semana anterior à aleatorização.
- uma avaliação média da consistência diária das fezes (BSS – Escala de Bristol) de  $\geq 5,5$  e, pelo menos, 5 dias com uma avaliação da BSS de  $\geq 5$  numa escala de 1 a 7 durante a semana anterior à aleatorização.
- uma avaliação média dos sintomas globais  $>2,0$  numa escala de 1 a 4 (0 corresponde a ausência de sintomas, 1 corresponde a sintomas ligeiros, 2 corresponde a sintomas moderados, 3 corresponde a sintomas graves e 4 corresponde a sintomas muito graves) durante a semana anterior à aleatorização.

Os desenhos do estudo foram idênticos nas primeiras 26 semanas. O Estudo 1 (IBS-3001) continuou com dupla ocultação durante mais 26 semanas para o estudo da segurança a longo prazo (um total de 52 semanas de tratamento), seguidas de um período de seguimento de 2 semanas. O Estudo 2 (IBS-3002) incluiu um período de 4 semanas com ocultação simples e retirada do placebo, após a conclusão do período de tratamento de 26 semanas.

A eficácia da eluxadolina foi avaliada utilizando uma análise de respostas globais como definido pela melhoria simultânea na avaliação da WAP diária em  $\geq 30\%$ , comparativamente à média semanal no ponto basal, e uma redução na BSS para  $<5$  em, pelo menos, 50% dos dias no intervalo de tempo considerado. As melhorias nos sintomas globais da SII foram avaliadas com base num *endpoint* de resposta de alívio adequado, definido como a obtenção do alívio adequando dos sintomas da SII em, pelo menos, 50% das semanas e num *endpoint* da resposta dos sintomas globais, definido por uma classificação diária dos sintomas globais de “ausentes” ou “ligeiros” em, pelo menos, 50% dos dias. Os resultados para os *endpoints* basearam-se nas entradas registadas diariamente num diário eletrónico pelos doentes.

Os resultados de eficácia para  $\geq 50\%$  dos dias de resposta (*endpoint* composto primário) durante 6 meses são apresentados na Tabela 2. Em ambos os estudos, a proporção dos doentes que foram respondedores compostos com Truberzi 100 mg, duas vezes por dia, foi significativamente mais elevada do ponto de vista estatístico do que com o placebo. A proporção de doentes, que foram respondedores para um alívio adequado, foi significativamente mais elevada do ponto de vista estatístico com Truberzi 100 mg, duas vezes por dia, do que com o placebo, durante o intervalo de 6 meses em ambos os estudos. A proporção de doentes, que foram respondedores para sintomas globais, foi significativamente mais elevada do ponto de vista estatístico com Truberzi 100 mg, duas vezes por dia, do que com o placebo, durante o intervalo de 6 meses no Estudo 2 e numericamente mais elevado do que com o placebo no Estudo 1. Não houve quaisquer diferenças de eficácia, de acordo com o género.

**Tabela 2: Resultados de eficácia em estudos clínicos aleatorizados**

	Estudo 1 (IBS 3001)			Estudo 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
<b>Resposta composta</b>						
Taxas de resposta	29%	23%	19%	33%	30%	20%
Valores p	<0,001	0,112		<0,001	0,001	
<b>Resposta de dor abdominal</b>						
Taxas de resposta	47%	45%	43%	50%	48%	45%
Valores p	0,355	0,852		0,148	0,448	
<b>Resposta de &lt;5 na BSS</b>						
Taxas de resposta	34%	28%	24%	40%	34%	24%
Valores p	0,001	0,186		<0,001	<0,001	
<b>Resposta de alívio adequado</b>						
Taxas de resposta	49,5%	45,7%	40,0%	53,7%	52,8%	43,7%
Valores p	0,005	0,097		0,006	0,013	
<b>Resposta de sintomas globais</b>						
Taxas de resposta	34,7%	35,1%	28,8%	43,2%	45,1%	34,3%
Valores p	0,063	0,048		0,012	0,002	

Para a resposta diária composta, a eluxadolina começou a separar-se do placebo pouco depois do início do tratamento com um efeito máximo observado às 4-6 semanas que se manteve durante todo o ciclo de tratamento. Adicionalmente, a proporção de doentes com resposta composta com eluxadolina cada intervalo de 4 semanas, do mês 1 ao mês 6, foi mais elevada do que com o placebo, para ambas as doses, nos dois estudos de Fase 3, demonstrando que a eficácia se mantém com um tratamento contínuo com a eluxadolina.

O tratamento com eluxadolina também resultou em melhorias significativas em doentes, cujos sintomas de SII-D não foram controlados adequadamente com o uso de loperamida antes da participação no estudo.

Quando o limiar da resposta de dor abdominal aumentou para uma melhoria  $\geq 40\%$  ou  $\geq 50\%$  desde o ponto basal na pior dor abdominal diária, a proporção de respondedores para dor abdominal foi 6%-7% mais elevada com eluxadolina 100 mg, duas vezes por dia, comparativamente com o placebo, que foi estatisticamente significativo ( $p \leq 0,009$ ) para os dados conjuntos (Estudo 1 e Estudo 2). Os

doentes que receberam eluxadolina também notificaram reduções significativas na frequência de movimentos intestinais e inchaço abdominal, comparativamente ao placebo, tal como demonstrado pelas alterações em relação ao ponto basal na avaliação dos movimentos intestinais diários e de inchaço nas Semanas 12 e 26. Os doentes que receberam eluxadolina notificaram aumentos significativos em dias livres de urgência, tanto para  $\geq 50\%$  dos dias livres de urgência, como  $\geq 75\%$  dos dias livres de urgência. Além disso, a eluxadolina melhora significativamente a qualidade de vida dos doentes, como demonstrado pela alteração na avaliação do ponto basal no questionário IBS-QOL, nas semanas 12 e 26.

Durante o período de retirada de 4 semanas com ocultação simples no Estudo 2 (IBS-3002), não foram demonstradas quaisquer evidências de diarreia ou dor abdominal recorrentes.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Truberzi em um ou mais subgrupos da população pediátrica em SII-D (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A exposição sistémica da eluxadolina, após administração oral, é baixa e é consistente com a sua ação local no trato GI. A substância ativa possui uma farmacocinética linear sem acumulação após administrações BID repetidas. A semivida de eliminação plasmática média é de 5 horas com uma elevada variabilidade interindividual. A eluxadolina é depurada inalterada principalmente através do sistema biliar, com os rins a desempenharem uma função mínima na eliminação. A eluxadolina não é um indutor/inibidor de importantes enzimas CYP, mas a eluxadolina tem algum potencial para a inativação do CYP3A4 baseado no metabolismo. É um substrato e um inibidor do transportador de captação hepática OATP1B1, e um substrato para o transportador do efluxo hepático MRP2. O compromisso hepático ou a coadministração de ciclosporina resulta em aumentos significativos nas concentrações plasmáticas da eluxadolina.

### Absorção

A biodisponibilidade absoluta da eluxadolina não foi determinada, mas calcula-se que seja baixa devido à absorção limitada e aos efeitos de primeira passagem. A absorção da eluxadolina foi rápida em condições de jejum com um valor mediano de  $T_{max}$  de 2 horas. A administração da eluxadolina com uma refeição com um elevado teor lipídico reduziu tanto a  $C_{max}$  (50%) como a AUC (60%) sem qualquer efeito sobre a  $T_{max}$ . Após a administração de múltiplas doses orais, duas vezes por dia, não houve qualquer acumulação da substância ativa.

### Distribuição

Numa análise da farmacocinética da população, o volume de distribuição aparente estimado da eluxadolina foi de 27.100 litros. Em indivíduos saudáveis, a eluxadolina ligou-se moderadamente (81%) às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

A eluxadolina é excretada principalmente nas fezes, quer como substância ativa não absorvida, quer através do sistema biliar com os rins a desempenharem uma função mínima na eliminação. Estudos *in vitro* demonstraram que a eluxadolina era estável em hepatócitos e em microssomas hepáticos e intestinais humanos, e que o único metabolito pequeno e inativo da eluxadolina detetado foi o metabolito acilglucuronídeo (M11) formado através da glucuronidação da metade do ácido metoxibenzoico. Após uma dose oral de 1000 mg em voluntários saudáveis do sexo masculino, o M11 foi detetado na urina, mas não na circulação sistémica.

A eluxadolina existe predominantemente como (S,S)-diastereómero (>99%) e é sujeita a pouca ou nenhuma conversão quirál *in vivo*.

A eluxadolina tem um baixo potencial de interações fármaco-fármaco, com base na limitada inibição/indução de CYP *in vitro* e devido o facto da eluxadolina não ser um substrato para os CYP em concentrações clinicamente significativas.

### *Inibidores do OATP1B1*

A eluxadolina é um substrato do transportador da captação hepática OATP1B1. A coadministração da eluxadolina com a ciclosporina (um inibidor do OATP1B1) aumentou a exposição à eluxadolina em aproximadamente 5 vezes (ver secções 4.3 e 4.5).

### *Inibidores do MRP2*

A eluxadolina é um substrato do transportador do efluxo hepático MRP2. A coadministração da eluxadolina com probenecid (inibidor de MRP2) resultou num aumento de aproximadamente 1,4 vezes na exposição à eluxadolina. Não é necessário qualquer ajuste da dose.

### *Substratos do OATP1B1*

A eluxadolina é um inibidor do transportador da captação hepática OATP1B1. A coadministração da eluxadolina com rosuvastatina (um substrato do OATP1B1) resultou num aumento até 1,4 vezes na exposição da rosuvastatina e do principal metabolito ativo, n-desmetil rosuvastatina, comparativamente à administração de rosuvastatina em monoterapia. Não é necessário qualquer ajuste da dose para substratos do OATP1B1 coadministrados. Contudo, deve ter-se precaução em doentes que estejam a receber doses elevadas de substratos do OATP1B1 (ver secção 4.5).

### *Avaliação das interações medicamentosas*

Estudos *in vitro* indicam que a eluxadolina não é um indutor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4, nem um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 e CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes. O CYP2E1 foi ligeiramente inibido (50% da concentração inibidora [IC<sub>50</sub>] de aproximadamente 20 µM [11 µg/ml]), apesar de não se esperar que isto resulte em quaisquer interações clinicamente significativas.

Estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos demonstraram que a eluxadolina não é um inibidor direto do CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes [IC<sub>50</sub> = 450 µM], mas nos microsomas intestinais humanos, a eluxadolina comportou-se como um inibidor dependente do metabolismo do CYP3A4 com uma  $k_{inact}$  de 0,1 min<sup>-1</sup> e K<sub>-1</sub> 450 µM (256 µg/ml). Contudo, num estudo clínico em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose de 100 mg de eluxadolina, duas vezes ao dia, durante uma semana, em concomitância com uma dose oral única de 4 mg de midazolam não resultou em nenhuma alteração à C<sub>max</sub> e originou uma ligeira diminuição na AUC (~10%) do midazolam. A C<sub>max</sub> e a AUC do metabolito 1-hidroxi-midazolam aumentaram em aproximadamente 14% e 7% respetivamente, sugerindo que a eluxadolina poderá ser um indutor ligeiro do CYP3A4 e que pode diminuir a exposição a substratos de CYP3A4 administrados concomitantemente (ver secção 4.5).

Estudos *in vitro* indicam que a eluxadolina é um substrato e um inibidor do transportador da captação hepática OATP1B1; um substrato do transportador do efluxo hepático MRP2 e não é um substrato nem um inibidor dos transportadores P-gp e BCRP.

### Eliminação

Após uma dose oral única de 300 mg [<sup>14</sup>C] de eluxadolina em indivíduos saudáveis do sexo masculino, 82,2% do total de eluxadolina [<sup>14</sup>C] foram recuperados nas fezes em 336 horas e menos de 1% foi recuperado na urina em 192 horas.

### Populações especiais

*Género, idade e etnicidade* Dada a ação local da eluxadolina no trato GI, a baixa F<sub>oral</sub> e a ausência de metabolismo, os estudos clínicos prospetivos, relativamente às diferenças na idade, índice de massa corporal (IMC), raça e género, foram considerados desnecessários. Os dados farmacocinéticos conjuntos dos voluntários saudáveis nos estudos de Fase 1 (utilizando a dose oral única de 100 mg) e analisados para potenciais diferenças, com base no sexo, idade, raça e IMC, não demonstraram quaisquer diferenças significativas.

### *Compromisso renal*

Nos participantes com ESRD ainda não submetidos a diálise, a C<sub>máx</sub> de eluxadolina plasmática foi 2,2 vezes superior e a AUC<sub>0-t</sub> foi 4,2 vezes superior à dos participantes saudáveis equiparados com função renal normal. A eluxadolina inalterada recuperada na urina foi de 0,01% e de 0,05% da dose em

participantes com ESRD e saudáveis, respetivamente. Embora a exposição à eluxadolina tenha aumentado significativamente em participantes com ESRD ainda não submetidos a diálise em comparação com os participantes saudáveis equiparados com função renal normal, é pouco provável que tal aumento tenha significância clínica, uma vez que a média geométrica da  $C_{\text{máx}}$  e da  $AUC_{0-t}$  nos participantes com ESRD está contida no mesmo intervalo do que o observado em vários estudos clínicos de grandes dimensões com voluntários saudáveis.

#### *Compromisso hepático*

A aparente depuração da eluxadolina é acentuadamente reduzida e a semivida aumenta nos doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 4.4). Após uma dose oral única de 100 mg em indivíduos com diversos graus de compromisso hepático e indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos da eluxadolina foram, em média, 6 vezes, 4 vezes e 16 vezes superiores em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave (Child-Pugh Classe A, B e C), respetivamente, enquanto a semivida aumentou 3-5 vezes (ver secções 4.3 e 4.4).

#### *Haplótipos para o fraco funcionamento do OATP1B1*

Os níveis plasmáticos em doentes com uma predisposição genética para o fraco funcionamento do transportador do OATP1B1 são aumentados e, nestes doentes, pode ser esperada uma taxa mais elevada de acontecimentos adversos, especialmente em relação a acontecimentos gastrointestinais, assim como a efeitos no SNC (ver secção 4.4).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. No rato, a eluxadolina foi excretada no leite numa medida aproximadamente proporcional à dose com concentrações máximas inferiores às concentrações plasmáticas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina silicificada (E460);  
Sílica coloidal anidra (E551);  
Crospovidona tipo B (E1202);  
Manitol (E421);  
Estearato de magnésio (E572);  
Álcool polivinílico (E1203);  
Dióxido de titânio (E171);  
Macrogol 3350 (E1521);  
Talco (E553b);  
Óxido de ferro amarelo (E172);  
Óxido de ferro vermelho (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de PCTFE/PVC/Alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película. Embalagens com 28, 56 ou embalagens múltiplas contendo 168 (3 embalagens de 56) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1126/001-006

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2016

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**  
Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – 75 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 75 mg de eluxadolina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

28 comprimidos

56 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1126/001 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1126/002 28 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRUBERZI 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO EXTERIOR (COM *BLUE BOX* – APENAS PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS) – 75 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 75 mg de eluxadolina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1126/005 168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56).

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRUBERZI 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM INTERMÉDIA (SEM *BLUE BOX* – APENAS PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS) – 75 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 75 mg de eluxadolina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos. O componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1126/005 168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56).

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRUBERZI 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – 100 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 100 mg de eluxadolina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
28 comprimidos  
56 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1126/003 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1126/004 28 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRUBERZI 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO EXTERIOR (COM *BLUE BOX* – APENAS PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS) – 100 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 100 mg de eluxadolina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
Embalagem múltipla: 168 (3 embalagens de 56) comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1126/006 168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56).

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRUBERZI 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
CARTONAGEM INTERMÉDIA (SEM *BLUE BOX* – APENAS PARA EMBALAGENS  
MÚLTIPLAS) – 100 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 100 mg de eluxadolina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
56 comprimidos. O componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO  
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE  
APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1126/006 168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 56).

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

TRUBERZI 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER – 75 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER – 100 mg**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película  
eluxadolina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Allergan Pharmaceuticals International Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado



**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Truberzi 75 mg comprimidos revestidos por película Eluxadolina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Truberzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Truberzi
3. Como tomar Truberzi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Truberzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Truberzi e para que é utilizado**

Truberzi é um medicamento que contém a substância ativa eluxadolina. É utilizado para tratar a síndrome do intestino irritável ('SII') com diarreia ('SII-D') em doentes adultos.

A SII é um distúrbio intestinal frequente. Os principais sintomas da SII-D incluem:

- dor de estômago;
- desconforto no estômago;
- diarreia;
- movimentos intestinais urgentes.

Truberzi atua na superfície do seu intestino para restaurar o funcionamento normal dos seus intestinos e bloquear a sensação de dor e desconforto nos doentes com SII-D.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Truberzi**

**Não tome Truberzi:**

- se tem alergia à eluxadolina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem ou já teve pancreatite (inflamação do pâncreas);
- se nasceu sem vesícula biliar ou se a sua vesícula foi removida cirurgicamente;
- se tem ou já teve problemas com consumo abusivo de álcool, alcoolismo ou se bebe álcool;
- se tem ou já teve qualquer bloqueio na vesícula biliar, canais biliares ou pâncreas (por exemplo, cálculos biliares, tumores ou divertículo duodenal);
- se tem ou já teve uma doença ou disfunção do esfíncter de Oddi (um pequeno músculo redondo situado na parte de cima da sua barriga que controla o fluxo de bílis e sucos pancreáticos para a zona superior do intestino);
- se tem uma doença no fígado com função hepática reduzida;

- se teve prisão de ventre durante algum tempo, ou se a prisão de ventre é o principal sintoma da sua SII (chamada 'SII com obstipação' [SII-O]);
- se tem ou pode ter um bloqueio nos seus intestinos;
- se toma medicamentos que podem aumentar o nível de concentração da eluxadolina no sangue (os chamados inibidores do OATP1B1, como por exemplo, a ciclosporina).

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas se alguma das situações acima referidas se aplica a si.

### **Advertências e precauções**

Pare de tomar Truberzi e procure imediatamente cuidados médicos se desenvolver qualquer uma das seguintes condições durante a toma deste medicamento:

- uma dor nova ou um agravamento da dor na barriga, com ou sem náuseas e vômitos;
  - a dor pode começar pouco depois do início do tratamento com Truberzi. Pode sentir dor no lado direito ou na zona superior da barriga, mesmo abaixo das costelas. A dor pode parecer que está a estender-se às costas ou aos ombros;
  - estes sintomas são pouco frequentes e podem indicar problemas no pâncreas ou no sistema de vias biliares (isto é, inflamação do pâncreas ou espasmo do esfíncter de Oddi);
    - o seu risco de vir a ter problemas no pâncreas ou no sistema de vias biliares pode ser mais elevado se beber álcool em excesso;
    - o espasmo do esfíncter de Oddi desaparece normalmente quando para de tomar Truberzi.
- obstipação grave.

Informe o seu médico:

- sobre a quantidade de álcool que bebe (por exemplo, o número diário de bebidas alcoólicas);
- se tiver quaisquer efeitos, tais como tonturas e sonolência.

Tome especial precaução se tiver 65 anos ou mais de idade, visto que existe um risco mais elevado de ter certos efeitos secundários (ver secção 4).

### **Crianças e adolescentes**

Truberzi não deve ser administrado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que não há qualquer informação sobre o seu uso neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Truberzi**

Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Evite o uso frequente de loperamida (um medicamento utilizado para tratar a diarreia), se estiver a tomar Truberzi, uma vez que isso pode aumentar o risco de prisão de ventre. Evite tomar Truberzi com quaisquer outros medicamentos que possam causar prisão de ventre, tais como os opioides (por exemplo, fentanilo [usado para tratar a dor]) ou anticolinérgicos (por exemplo, atropina [usada para tratar problemas de coração entre outras indicações]).

Alguns medicamentos podem aumentar o nível de Truberzi no sangue. Estes medicamentos podem incluir:

- ciclosporina (imunossupressor utilizado para reduzir a inflamação);
- gemfibrozil (usado para baixar os níveis de lípidos);
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir (antirretrovirais usados para tratar o VIH);
- rifampicina (antibiótico usado para tratar infeções).

Não tome Truberzi com nenhum dos medicamentos acima mencionados.

Truberzi pode aumentar o nível de alguns medicamentos no sangue. Estes medicamentos podem incluir:

- rosuvastatina (estatinas usadas para tratar o colesterol elevado e para prevenir doenças cardiovasculares);

- valsartan e olmesartan (usados para tratar a tensão arterial alta);

Truberzi pode diminuir o nível de alguns medicamentos no sangue. Estes medicamentos podem incluir:

- eritromicina (usada para tratar infeções);
- midazolam (um medicamento para sedá-lo quando se submete, por exemplo, a intervenções endoscópicas);
- nifedipina (usada para tratar a tensão arterial alta);
- alfentanilo, fentanilo (analgésicos opioides usados para tratar a dor);
- di-hidroergotamina, ergotamina (usadas para tratar a enxaqueca);
- pimozida (usada para tratar doenças mentais);
- quinidina (usada para tratar doenças de coração);
- sirolimus, tacrolimus (imunossuppressores usados para controlar a resposta imunológica do corpo).

Se algum dos casos acima referidos se aplicar a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Truberzi. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Gravidez e amamentação**

Truberzi não deve ser tomado durante a gravidez ou amamentação. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que Truberzi afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, pode sentir efeitos secundários, tais como sonolência ou tonturas, durante a toma de Truberzi, o que pode afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas durante a toma deste medicamento enquanto não souber como este o afeta.

## **3. Como tomar Truberzi**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose habitual recomendada é de um comprimido de 100 mg duas vezes por dia.

O seu médico pode prescrever-lhe uma dose mais baixa de um comprimido de 75 mg tomado duas vezes por dia, se:

- tiver 65 anos ou mais de idade;
- não conseguir tolerar a dose de 100 mg;

Os comprimidos devem ser tomados por via oral com alimentos, de manhã e à noite.

### **Se tomar mais Truberzi do que deveria**

Se tiver tomado mais Truberzi do que deveria, informe imediatamente o seu médico ou procure assistência médica de urgência.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Truberzi**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora marcada e continue o tratamento normal.

### **Se parar de tomar Truberzi**

Não pare de tomar Truberzi sem falar primeiro com o seu médico, uma vez que os seus sintomas podem agravar-se.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Alguns efeitos secundários podem ser graves**

Pare de tomar Truberzi e procure assistência médica imediatamente se tiver uma dor nova no estômago ou um agravamento de uma dor no estômago já existente, com ou sem náuseas e vômitos, durante a toma de Truberzi. Estes sintomas ocorrem pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas) e podem indicar problemas no pâncreas ou no sistema de vias biliares (isto é, inflamação do pâncreas ou espasmo do esfíncter de Oddi).

Ocorreram reações alérgicas graves em algumas pessoas após a toma de 1 ou 2 doses de Truberzi. Pare de tomar Truberzi e procure assistência médica imediatamente se tiver sinais ou sintomas de uma reação alérgica, incluindo:

- inchaço do rosto, lábios, boca, língua e/ou garganta
- falta de ar ou outros problemas respiratórios
- aperto ou dor no peito
- prurido
- erupção cutânea
- pápulas

Após a toma de Truberzi, ocorreram casos de obstipação grave que poderiam resultar em hospitalização. Pare de tomar Truberzi e contacte de imediato o seu médico se desenvolver obstipação grave durante a toma de Truberzi. Evite tomar Truberzi com quaisquer outros medicamentos que possam causar obstipação (ver secção 2: Outros medicamentos e Truberzi).

### **Outros efeitos secundários podem incluir**

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- tonturas;
- sonolência;
- prisão de ventre;
- sentir-se enjoado (náuseas);
- dor de estômago;
- estar enjoado (vômitos);
- gases (flatulência);
- sensação de inchaço;
- azia ou refluxo ácido;
- erupção na pele;
- resultados fora do normal nas análises (níveis elevados de certas enzimas hepáticas).

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Truberzi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Truberzi**

- A substância ativa é eluxadolina. Cada comprimido contém 75 mg de eluxadolina.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina silicificada (E460); sílica coloidal anidra (E551); crospovidona tipo B (E1202); manitol (E421) e estearato de magnésio (E572).  
Revestimento do comprimido: álcool polivinílico (E1203); dióxido de titânio (E171); macrogol 3350 (E1521); talco (E553b); óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

### **Qual o aspeto de Truberzi e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película são amarelos pálidos a castanho claro em forma de cápsula modificada e com a gravação “FX75” numa das faces.

Os comprimidos são acondicionados em blisters de PCTFE/PVC/Alumínio.

Truberzi está disponível em embalagens contendo 28 ou 56 comprimidos revestidos por película, ou em embalagens múltiplas contendo 168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens cada uma com 56 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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: + 351214253242

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado



## Folheto informativo: Informação para o doente

### Truberzi 100 mg comprimidos revestidos por película Eluxadolina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Truberzi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Truberzi
3. Como tomar Truberzi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Truberzi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Truberzi e para que é utilizado**

Truberzi é um medicamento que contém a substância ativa eluxadolina. É utilizado para tratar a síndrome do intestino irritável ('SII') com diarreia ('SII-D') em doentes adultos.

A SII é um distúrbio intestinal frequente. Os principais sintomas da SII-D incluem:

- dor de estômago;
- desconforto no estômago;
- diarreia;
- movimentos intestinais urgentes.

Truberzi atua na superfície do seu intestino para restaurar o funcionamento normal dos seus intestinos e bloquear a sensação de dor e desconforto nos doentes com SII-D.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Truberzi**

**Não tome Truberzi:**

- se tem alergia à eluxadolina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem ou já teve pancreatite (inflamação do pâncreas);
- se nasceu sem vesícula biliar ou se a sua vesícula foi removida cirurgicamente;
- se tem ou já teve problemas com consumo abusivo de álcool, alcoolismo ou se bebe álcool;
- se tem ou já teve qualquer bloqueio na vesícula biliar, canais biliares ou pâncreas (por exemplo, cálculos biliares, tumores ou divertículo duodenal);
- se tem ou já teve uma doença ou disfunção do esfíncter de Oddi (um pequeno músculo redondo situado na parte de cima da sua barriga que controla o fluxo de bílis e sucos pancreáticos para a zona superior do intestino);
- se tem uma doença no fígado com função hepática reduzida;

- se teve prisão de ventre durante algum tempo, ou se a prisão de ventre é o principal sintoma da sua SII (chamada 'SII com obstipação' [SII-O]);
- se tem ou pode ter um bloqueio nos seus intestinos;
- se toma medicamentos que podem aumentar o nível de concentração da eluxadolina no sangue (os chamados inibidores do OATP1B1, como por exemplo, a ciclosporina).

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas se alguma das situações acima referidas se aplica a si.

### **Advertências e precauções**

Pare de tomar Truberzi e procure imediatamente cuidados médicos se desenvolver qualquer uma das seguintes condições durante a toma deste medicamento:

- uma dor nova ou um agravamento da dor na barriga, com ou sem náuseas e vômitos;
  - a dor pode começar pouco depois do início do tratamento com Truberzi. Pode sentir dor no lado direito ou na zona superior da barriga, mesmo abaixo das costelas. A dor pode parecer que está a estender-se às costas ou aos ombros;
  - estes sintomas são pouco frequentes e podem indicar problemas no pâncreas ou no sistema de vias biliares (isto é, inflamação do pâncreas ou espasmo do esfíncter de Oddi);
    - o seu risco de vir a ter problemas no pâncreas ou no sistema de vias biliares pode ser mais elevado se beber álcool em excesso;
    - o espasmo do esfíncter de Oddi desaparece normalmente quando para de tomar Truberzi.
- obstipação grave.

Informe o seu médico:

- sobre a quantidade de álcool que bebe (por exemplo, o número diário de bebidas alcoólicas);
- se tiver quaisquer efeitos, tais como tonturas e sonolência.

Tome especial precaução se tiver 65 anos ou mais de idade, visto que existe um risco mais elevado de ter certos efeitos secundários (ver secção 4).

### **Crianças e adolescentes**

Truberzi não deve ser administrado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que não há qualquer informação sobre o seu uso neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Truberzi**

Informe o seu médico ou farmacêutico, se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Evite o uso frequente de loperamida (um medicamento utilizado para tratar a diarreia), se estiver a tomar Truberzi, uma vez que isso pode aumentar o risco de prisão de ventre. Evite tomar Truberzi com quaisquer outros medicamentos que possam causar prisão de ventre, tais como os opioides (por exemplo, fentanilo [usado para tratar a dor]) ou anticolinérgicos (por exemplo, atropina [usada para tratar problemas no coração entre outras indicações]).

Alguns medicamentos podem aumentar o nível de Truberzi no sangue. Estes medicamentos podem incluir:

- ciclosporina (imunossupressor utilizado para reduzir a inflamação);
- gemfibrozil (usado para baixar os níveis de lípidos);
- atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir (antirretrovirais usados para tratar o VIH);
- rifampicina (antibiótico usado para tratar infeções).

Não tome Truberzi com nenhum dos medicamentos acima mencionados.

Truberzi pode aumentar o nível de alguns medicamentos no sangue. Estes medicamentos podem incluir:

- rosuvastatina (estatinas usadas para tratar o colesterol elevado e para prevenir doenças cardiovasculares);

- valsartan e olmesartan (usados para tratar a tensão arterial alta);

Truberzi pode diminuir o nível de alguns medicamentos no sangue. Estes medicamentos podem incluir:

- eritromicina (usada para tratar infeções);
  - midazolam (um medicamento para sedá-lo quando se submete, por exemplo, a intervenções endoscópicas);
  - nifedipina (usada para tratar a tensão arterial alta);
  - alfentanilo, fentanilo (analgésicos opioides usados para tratar a dor);
  - di-hidroergotamina, ergotamina (usadas para tratar a enxaqueca);
  - pimozida (usada para tratar doenças mentais);
  - quinidina (usada para tratar doenças de coração);
  - sirolimus, tacrolimus (imunossuppressores usados para controlar a resposta imunológica do corpo).
- Se algum dos casos acima referidos se aplicar a si, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Truberzi. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Gravidez e amamentação**

Truberzi não deve ser tomado durante a gravidez ou amamentação. Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É improvável que Truberzi afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, pode sentir efeitos secundários, tais como sonolência ou tonturas, durante a toma de Truberzi, o que pode afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas durante a toma deste medicamento enquanto não souber como este o afeta.

## **3. Como tomar Truberzi**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 100 mg, duas vezes por dia.

Os comprimidos devem ser tomados por via oral com alimentos, de manhã e à noite.

### **Se tomar mais Truberzi do que deveria**

Se tiver tomado mais Truberzi do que deveria, informe imediatamente o seu médico ou procure assistência médica de urgência.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Truberzi**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora marcada e continue o tratamento normal.

### **Se parar de tomar Truberzi**

Não pare de tomar Truberzi sem falar primeiro com o seu médico, uma vez que os seus sintomas podem agravar-se.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Alguns efeitos secundários podem ser graves**

Pare de tomar Truberzi e procure assistência médica imediatamente se tiver uma dor nova no estômago ou um agravamento de uma dor no estômago já existente, com ou sem náuseas e vômitos, durante a toma de Truberzi. Estes sintomas ocorrem pouco frequentemente (podem afetar até 1 em 100 pessoas) e podem indicar problemas no pâncreas ou no sistema de vias biliares (isto é, inflamação do pâncreas ou espasmo do esfíncter de Oddi).

Ocorreram reações alérgicas graves em algumas pessoas após a toma de 1 ou 2 doses de Truberzi. Pare de tomar Truberzi e procure assistência médica imediatamente se tiver sinais ou sintomas de uma reação alérgica, incluindo:

- inchaço do rosto, lábios, boca, língua e/ou garganta
- falta de ar ou outros problemas respiratórios
- aperto ou dor no peito
- prurido
- erupção cutânea
- pápulas

Após a toma de Truberzi, ocorreram casos de obstipação grave que poderiam resultar em hospitalização. Pare de tomar Truberzi e contacte de imediato o seu médico se desenvolver obstipação grave durante a toma de Truberzi. Evite tomar Truberzi com quaisquer outros medicamentos que possam causar obstipação (ver secção 2: Outros medicamentos e Truberzi).

#### **Outros efeitos secundários podem incluir**

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- tonturas;
- sonolência;
- prisão de ventre;
- sentir-se enjoado (náuseas);
- dor de estômago;
- estar enjoado (vômitos);
- gases (flatulência);
- sensação de inchaço;
- azia ou refluxo ácido;
- erupção na pele;
- resultados fora do normal nas análises (níveis elevados de certas enzimas hepáticas).

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Truberzi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Truberzi

- A substância ativa é eluxadolina. Cada comprimido contém 100 mg de eluxadolina.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina silicificada (E460); sílica coloidal anidra (E551); crospovidona tipo B (E1202); manitol (E421) e estearato de magnésio (E572).  
Revestimento do comprimido: álcool polivinílico (E1203); dióxido de titânio (E171); macrogol 3350 (E1521); talco (E553b); óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

### Qual o aspeto de Truberzi e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são rosa alaranjados a cor de pêssego em forma de cápsula modificada e com a gravação “FX100” numa das faces.

Os comprimidos são acondicionados em blisters de PCTFE/PVC/Alumínio.

Truberzi está disponível em embalagens contendo 28 ou 56 comprimidos revestidos por película, ou em embalagens múltiplas contendo 168 comprimidos revestidos por película (3 embalagens cada uma com 56 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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: + 351214253242

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado