

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Truberzi 75 mg compresse rivestite con film.

Truberzi 100 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Truberzi 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di eluxadolina.

Truberzi 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di eluxadolina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Truberzi 75 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, a forma di capsula modificata, di colore da giallo pallido a marroncino chiaro, di dimensioni di circa 7 mm x 17 mm, con impresso "FX75" su un lato.

Truberzi 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, a forma di capsula modificata, di colore da rosa-arancio a pesca, di dimensioni di circa 8 mm x 19 mm, con impresso "FX100" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Truberzi è indicato negli adulti per il trattamento della sindrome del colon irritabile con diarrea (IBS-D).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella diagnosi e nella gestione dei disturbi gastrointestinali.

La dose raccomandata è 200 mg al giorno (una compressa da 100 mg due volte al giorno).

Per i pazienti che non tollerano la dose giornaliera da 200 mg (una compressa da 100 mg due volte al giorno), la dose può essere ridotta a 150 mg al giorno (una compressa da 75 mg due volte al giorno).

Anziani

In linea di principio, le raccomandazioni generali relative alla posologia si applicano anche ai pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Tuttavia, data la potenziale maggiore suscettibilità a sviluppare effetti indesiderati, può essere considerata l'opzione di iniziare il trattamento con eluxadolina alla dose di 150 mg/die (una compressa da 75 mg due volte al giorno). Se ben tollerato, ma non sufficientemente efficace, questa dose può essere successivamente aumentata a 200 mg/die (una compressa da 100 mg due volte al giorno). Vedere paragrafo 4.4.

Pazienti con compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in base alla funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di eluxadolina nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

I benefici e i rischi del trattamento devono essere valutati periodicamente in rapporto alla gravità dei sintomi del paziente.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere assunte con cibo al mattino e alla sera (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono essere informati che, qualora dimentichino una dose (ritardo di 4 ore), devono assumere la dose successiva all'ora consueta e non prendere 2 dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a eluxadolina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Alcolismo, abuso di alcol, dipendenza da alcol o consumo eccessivo di alcol cronico o acuto. Questi pazienti presentano un rischio maggiore di sviluppare pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4).
- Ostruzione delle vie biliari e/o del dotto pancreatico (p. es. calcoli biliari, tumore, diverticolo del duodeno periampollare) o patologia o disfunzione dello sfintere di Oddi, note o sospette. Questi pazienti presentano un rischio maggiore di sviluppare spasmo dello sfintere di Oddi (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti senza colecisti (p. es. a causa di colecistectomia o agenesia). Questi pazienti presentano un aumentato rischio di sviluppare reazioni avverse gravi quali pancreatite e/o spasmo dello sfintere di Oddi (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti in trattamento con potenti inibitori di OATP1B1 (p. es. ciclosporine).
- Storia di pancreatite; oppure malattie da alterazioni strutturali del pancreas, note o sospette, inclusa l'occlusione del dotto pancreatico. Questi pazienti presentano un rischio maggiore di sviluppare pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza epatica (classe A-C di Child-Pugh). Questi pazienti rischiano un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di eluxadolina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- Storia di costipazione cronica o grave o sequele della costipazione, oppure ostruzione gastrointestinale meccanica nota o sospetta. Questi pazienti possono essere a rischio di sviluppare gravi complicanze dell'ostruzione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pancreatite

Nei pazienti che assumono eluxadolina sussiste un aumentato rischio di pancreatite con o senza spasmo dello sfintere di Oddi (vedere paragrafo 4.3). Sono stati riportati casi gravi che hanno comportato ricovero in ospedale e decesso, principalmente in pazienti senza colecisti. Truberzi è controindicato in pazienti senza colecisti e in altre condizioni che aumentano il rischio di sviluppare pancreatite (vedere paragrafo 4.3). La maggior parte dei casi segnalati di gravi pancreatiti si è verificata entro una settimana dall'inizio del trattamento con eluxadolina e alcuni pazienti hanno

sviluppati i sintomi anche dopo una o due dosi, ma sono stati segnalati casi di pancreatite anche dopo un periodo di trattamento di durata maggiore.

I pazienti devono essere informati e monitorati circa la presenza di segni e sintomi che indichino pancreatite, ad es. dolore addominale che può irradiare alla schiena o alle spalle, nausea e vomito. I pazienti devono essere informati sulla necessità di interrompere l'assunzione del medicinale e rivolgersi a un medico se questi sintomi si manifestano durante l'assunzione di eluxadolina (vedere paragrafo 4.8).

Tutti i pazienti devono essere informati che non devono consumare alcol durante il trattamento con eluxadolina.

Spasmo dello sfintere di Oddi

A causa dell'azione agonista di eluxadolina sul recettore oppioide μ , vi è un potenziale aumento del rischio di spasmo dello sfintere di Oddi, con conseguente pancreatite o aumento degli enzimi epatici associati a dolore addominale acuto (p. es. dolore di tipo biliare) nei pazienti trattati con eluxadolina, in particolare nei pazienti privi di colecisti (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Nel periodo post-commercializzazione sono state riportate reazioni avverse gravi quale spasmo dello sfintere di Oddi con o senza pancreatite, che hanno comportato ricovero in ospedale, principalmente in pazienti senza colecisti. La maggior parte dei casi gravi di spasmo dello sfintere di Oddi riportati si è verificata entro una settimana dall'inizio del trattamento con eluxadolina e alcuni pazienti hanno manifestato i sintomi dopo una o due dosi. Truberzi è controindicato in pazienti senza colecisti. I pazienti con patologia o disfunzione nota o sospetta dello sfintere di Oddi e/o patologia a carico del tratto biliare o del pancreas, inclusa una storia di pancreatite, non devono assumere Truberzi (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere informati che devono interrompere immediatamente il trattamento e rivolgersi a un medico qualora manifestino sintomi indicativi di spasmo dello sfintere di Oddi quali un peggioramento acuto del dolore addominale (p. es. dolore epigastrico o biliare [quadrante superiore destro] acuto) che può irradiarsi alla schiena o alle spalle, con o senza nausea e vomito. Nei pazienti che durante il trattamento con Truberzi sviluppano ostruzione del dotto biliare o spasmo dello sfintere di Oddi, il trattamento non deve essere ripreso (vedere paragrafo 4.3).

Stipsi

Eluxadolina può causare stipsi. Evitare l'uso con altri medicinali che possono causare stipsi (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere informati che, qualora sviluppino una forma severa di stipsi, devono interrompere il trattamento con Truberzi e rivolgersi a un medico.

Il rischio di stipsi con eluxadolina in pazienti con altri sottotipi di IBS non è noto, ma potrebbe essere aumentato. Occorre prestare cautela nel somministrare eluxadolina a pazienti affetti da IBS con abitudini intestinali che cambiano nel tempo.

Sonnolenza e sedazione

Nei pazienti che potrebbero presentare un aumento dei livelli plasmatici, come nel caso dei pazienti con predisposizione genetica a una ridotta funzionalità del trasportatore OATP1B1, esiste un potenziale aumento del rischio di sonnolenza e sedazione durante il trattamento con eluxadolina (vedere paragrafo 4.8). Poiché la predisposizione genetica di un paziente potrebbe non essere nota, si raccomanda di monitorare i pazienti per un'eventuale compromissione delle capacità mentali o fisiche necessarie a svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare un veicolo o usare macchinari (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Dipendenza da sostanze e potenziale di abuso

In base alle proprietà fisico-chimiche e biofarmaceutiche (minima biodisponibilità orale), si ritiene che eluxadolina presenti un minimo potenziale d'abuso o di dipendenza.

Popolazioni speciali

Anziani

In generale, nell'ambito degli studi clinici è stato osservato un aumento della frequenza degli eventi avversi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Tuttavia, i pazienti di età pari o superiore a 65 anni trattati con 75 mg due volte al giorno hanno presentato un'incidenza più bassa di eventi avversi gravi e di eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento rispetto ai pazienti trattati con 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, per questa popolazione è possibile prendere in considerazione la dose da 75 mg due volte al giorno, ma il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato periodicamente in base alla gravità dei sintomi osservati (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Eluxadolina non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti poiché non è stata studiata in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Nei partecipanti affetti da malattia renale allo stadio terminale (ESRD) non ancora in dialisi, l'esposizione a eluxadolina è stata significativamente aumentata rispetto ai corrispondenti partecipanti sani con funzionalità renale normale. Tuttavia, è improbabile che tale incremento risulti clinicamente significativo (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Eluxadolina non deve essere usata in pazienti con compromissione epatica (classe A-C di Child-Pugh) nota o sospetta o con storia di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Effetto della variabilità della funzione del trasportatore OATP1B1 sui livelli plasmatici

I pazienti con una predisposizione genetica a una ridotta funzionalità del trasportatore OATP1B1 presentano un aumento dei livelli plasmatici e potrebbero verosimilmente essere interessati da un più alto tasso di eventi avversi, in particolare a carico del tratto gastrointestinale, ed effetti sul SNC (vedere paragrafo 5.2).

Malassorbimento di acidi biliari

In una percentuale rilevante di pazienti con diagnosi di IBS-D, il malassorbimento degli acidi biliari può costituire una potenziale causa dei sintomi di IBS-D. La sicurezza e l'efficacia di eluxadolina in questo sottogruppo di pazienti con IBS-D non sono state stabilite.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che provocano costipazione

Benché non siano state dimostrate interazioni dirette, l'uso cronico di loperamide con eluxadolina deve essere evitato poiché questa associazione può aumentare il rischio di costipazione. Deve essere evitato anche l'uso di eluxadolina con altri medicinali che possono provocare costipazione (per es. anticolinergici, oppioidi, ecc.).

Inibitori di OATP1B1

La somministrazione concomitante di eluxadolina con inibitori di OATP1B1 (ciclosporina, gemfibrozil, antiretrovirali [atazanavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir], rifampicina) può aumentare l'esposizione a eluxadolina (vedere paragrafo 5.2). Eluxadolina non deve essere co-somministrata con tali medicinali (vedere paragrafo 4.3).

Substrati di OATP1B1

Eluxadolina aumenta l'esposizione alla rosuvastatina, substrato di OATP1B1, quando co-somministrata (vedere paragrafo 5.2), in percentuale fino al 40% dell'esposizione totale che generalmente non è considerata clinicamente rilevante. L'effetto su altre statine che sono substrati più sensibili di OATP1B1 (p. es. simvastatina e atorvastatina) può tuttavia essere più pronunciato. Occorre pertanto prestare cautela nei pazienti in trattamento con tali medicinali, soprattutto se a dosi elevate. Altri substrati potenzialmente interessati includono, p. es., i sartani (valsartan, olmesartan).

Substrati di CYP3A

L'esposizione sistemica ai medicinali metabolizzati dal CYP3A4 potrebbe diminuire in caso di co-somministrazione con eluxadolina. Si può verificare una perdita di efficacia, soprattutto in caso di co-somministrazione di eluxadolina con medicinali a basso dosaggio e con indice terapeutico ridotto (es. alfentanil, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimozone, chinidina, sirolimus, tacrolimus).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di eluxadolina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Truberzi durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se eluxadolina sia escreta nel latte materno. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di eluxadolina nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. E' necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Truberzi tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di eluxadolina sulla fertilità nell'uomo. Nei ratti non sono stati osservati effetti su accoppiamento, fertilità e indici di fecondità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eluxadolina influenza in modo minimo la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa degli episodi di sonnolenza e sedazione osservati negli studi clinici, è necessaria cautela (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni (incidenza >5%) sono state costipazione (7% e 8% dei pazienti trattati rispettivamente con 75 mg e 100 mg), nausea (8% e 7% dei pazienti trattati rispettivamente con 75 mg e 100 mg) e dolore addominale (6% e 7% dei pazienti trattati rispettivamente con 75 mg e 100 mg). Possono inoltre verificarsi reazioni avverse gravi quali pancreatite (0,2% e 0,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 75 mg e 100 mg) e spasmo dello sfintere di Oddi (0,2% dei pazienti trattati con 75 mg e 0,8% dei pazienti trattati con 100 mg).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse registrate nel corso degli studi clinici e attraverso le segnalazioni spontanee e che sono ritenute correlate al trattamento con eluxadolina sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla convenzione sulla frequenza secondo MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Classificazione per sistemi e organi</i>	<i>Comune</i>	<i>Non comune</i>	<i>Non nota</i>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità ⁶
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Capogiro Sonnolenza ¹		
	Stipsi Nausea	Spasmo dello sfintere di Oddi ³	

<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolore addominale ² Vomito Flatulenza Distensione addominale Malattia da reflusso gastroesofageo ⁴	Pancreatite	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Rash ⁵		
<i>Esami diagnostici</i>	ALT aumentata AST aumentata		

¹Il termine “sonnolenza” include: sonnolenza e sedazione.

²Il termine “dolore addominale” include: dolore addominale, dolore addominale inferiore e dolore addominale superiore.

³Il termine “spasmo dello sfintere di Oddi” include: manifestazione di pancreatite (i termini includono pancreatite alcolica, pancreatite e pancreatite acuta) e aumenti degli enzimi epatici con dolore addominale (i termini includono dolore addominale, dolore addominale superiore, dispepsia e disfunzione dello sfintere di Oddi).

⁴Il termine “malattia da reflusso gastroesofageo” include: malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia e gastrite.

⁵Il termine “rash” include: dermatite, dermatite allergica, eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculo-papulare, esantema papulare, esantema pruriginoso, orticaria e orticaria idiopatica.

⁶Il termine “ipersensibilità” include: anafilassi, angioedema (ad es. viso e/o gola gonfi), dispnea, tensione della gola e dolore/costrizione toracici riportati spontaneamente nel periodo post-commercializzazione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Stipsi

Il 50% circa degli eventi di stipsi si è verificato nelle prime 2 settimane di trattamento.

L’incidenza di stipsi severa è risultata inferiore all’1% nei pazienti trattati con 75 mg e 100 mg di eluxadolina e negli studi registrativi non sono state osservate complicanze serie della stipsi correlate all’uso di eluxadolina. A causa della stipsi, l’1% dei pazienti trattati con 75 mg e il 2% dei pazienti trattati con 100 mg hanno interrotto il trattamento o hanno temporaneamente sospeso l’assunzione di Truberzi rispetto a <1% dei pazienti trattati con placebo. I pazienti devono essere informati sulla necessità di interrompere l’assunzione del medicinale e di rivolgersi a un medico se sviluppano stipsi severa (vedere paragrafo 4.4).

Spasmo dello sfintere di Oddi

Negli studi clinici, lo spasmo dello sfintere di Oddi si è manifestato come aumento degli enzimi epatici associato a dolore addominale in 8 pazienti, pancreatite in 1 paziente e dolore addominale con aumento dei livelli di lipasi inferiore a 3 volte il limite superiore del valore normale in 1 paziente. L’80% (8/10) degli eventi di spasmo dello sfintere di Oddi si è verificato nella prima settimana di trattamento. Tutti gli eventi si sono risolti con l’interruzione del trattamento con Truberzi e in generale i sintomi sono migliorati già il giorno seguente. Tutti gli eventi di spasmo dello sfintere di Oddi si sono verificati in pazienti privi di colecisti. Pertanto eluxadolina è controindicata in questa popolazione e in pazienti con precedenti problemi a carico del tratto biliare (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). Non è possibile escludere che tali eventi si verifichino in pazienti con tratto biliare intatto.

Pancreatite

Negli studi clinici sono stati osservati ulteriori casi di pancreatite non associata a spasmo dello sfintere di Oddi. Dei cinque casi riportati, tre sono risultati associati a un consumo eccessivo di alcol, uno a

sabbia biliare e in un caso il paziente ha interrotto il trattamento con eluxadolina due settimane prima dell'esordio dei sintomi.

Tutti gli eventi a carico del pancreas, associati o meno a spasmo dello sfintere di Oddi, sono stati valutati retrospettivamente come lievi, a indicare l'assenza di insufficienza d'organo e di complicanze sistemiche o locali. Una volta interrotta eluxadolina, tutti gli eventi a carico del pancreas si sono risolti con la normalizzazione dei livelli di lipasi, e l'80% (4/5) dei casi si è risolto entro la prima settimana dall'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Dei 1.795 pazienti con IBS-D arruolati negli studi clinici con eluxadolina e assegnati a 75 mg o 100 mg due volte al giorno, 139 (7,7%) avevano un'età di almeno 65 anni e 15 (0,8%) avevano almeno 75 anni.

È stato osservato un aumento globale della frequenza degli eventi avversi nella popolazione in età più avanzata rispetto ai pazienti di età <65 anni, che è risultata sovrapponibile tra tutti i gruppi di trattamento, incluso il gruppo trattato con placebo.

La frequenza degli eventi avversi seri, degli eventi gastrointestinali e degli eventi che hanno richiesto l'interruzione del trattamento è risultata tendenzialmente inferiore con la dose da 75 mg rispetto alla dose da 100 mg. Pertanto, in questa popolazione, è possibile usare la dose da 75 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Eluxadolina somministrata in singole dosi orali a livelli superiori alla dose terapeutica fino a 1.000 mg e in singole dosi intranasali fino a 200 mg è risultata associata a una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto a una singola dose da 100 mg e ha provocato soprattutto eventi a carico del tratto gastrointestinale e del sistema nervoso centrale. Un sovradosaggio di eluxadolina può provocare sintomi correlati ad un eccesso degli effetti farmacodinamici noti del medicinale.

Gestione

In caso di sovradosaggio acuto, il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione, fornendo la terapia di supporto standard secondo necessità. Occorre prendere in considerazione una lavanda gastrica o la somministrazione di carbone. Data l'azione di eluxadolina sui recettori oppioidi, occorre prendere in considerazione la somministrazione di un antagonista narcotico mu oppioide come naloxone. Considerata la breve emivita del naloxone, potrebbe essere necessario ripetere la somministrazione. In caso di somministrazione di naloxone, i soggetti devono essere monitorati attentamente per l'eventuale ricomparsa dei sintomi di sovradosaggio, che può indicare la necessità di somministrare una nuova iniezione di naloxone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipropulsivi, codice ATC: A07DA06

Meccanismo d'azione

Eluxadolina è un agonista misto del recettore oppioide mu (μ OR) con azione locale e un antagonista del recettore oppioide delta (δ OR). Eluxadolina è anche un agonista del recettore oppioide kappa

(κ OR). Le affinità di legame (K_i) di eluxadolina con μ OR e δ OR nell'uomo sono rispettivamente pari a 1,8 nM e 430 nM. L'affinità di legame (K_i) di eluxadolina con κ OR nell'uomo non è stata determinata; tuttavia, la K_i con κ OR presente nel cervelletto delle cavie è di 55 nM. Negli animali, eluxadolina interagisce con i recettori oppioidi nell'intestino. Negli animali, eluxadolina è risultata efficace nel normalizzare il transito GI e la defecazione in diversi modelli di funzione GI alterata a causa di stress o a seguito di infiammazione del tratto GI. La biodisponibilità orale di eluxadolina è minima e il principio attivo non ha effetti rilevabili mediati dal sistema nervoso centrale (SNC) quando somministrato per via orale a dosi efficaci negli animali. In un modello animale di dolore viscerale acuto indotto da colite è stato inoltre osservato che eluxadolina inverte le risposte di iperalgesia.

Effetti farmacodinamici

Poiché eluxadolina presenta una biodisponibilità limitata, la sua attività farmacodinamica si basa principalmente sull'azione locale a livello del tratto GI. I risultati di uno studio sul potenziale d'abuso di eluxadolina orale in soggetti che assumevano oppioidi per uso ricreativo confermano l'assenza di effetti farmacodinamici sistemici: a dosi fino a 1.000 mg, eluxadolina non ha provocato una significativa costrizione della pupilla né significativi effetti piacevoli. Uno studio sul potenziale d'abuso con dosi intranasali di 100 mg e 200 mg di eluxadolina ha determinato un aumento delle concentrazioni sistemiche del principio attivo con variazioni del diametro della pupilla, ma è stato associato ad effetti spiacevoli. Nei pazienti con IBS-D non sono stati identificati segnali di eventi avversi SNC-mediati. Considerati nel loro complesso, questi risultati indicano che l'uso del medicinale a dosi terapeutiche, come prescritto, non induce effetti significativi sul sistema nervoso centrale o eventi avversi compatibili con quelli di una sostanza d'abuso.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di eluxadolina in pazienti con IBS-D sono state stabilite in due studi internazionali, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (Studi 1 e 2). I pazienti arruolati (N=1.282 nello Studio 1, IBS-3001; N=1.146 nello Studio 2, IBS-3002) sono stati trattati con Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg o placebo due volte al giorno. Nel complesso, i pazienti avevano un'età media di 45 anni (range 18-80 anni, di cui il 10% di età ≥ 65 anni), il 66% era di sesso femminile, l'86% di etnia caucasica, al 12% afro-americani e al 27% ispanici.

Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri Rome III per l'IBS e dovevano inoltre rispondere ai seguenti criteri:

- una media dei punteggi relativi al peggior dolore addominale (*worst abdominal pain*, WAP) percepito nelle ultime 24 ore $>3,0$ su una scala da 0 a 10, nella settimana precedente la randomizzazione;
- una media del punteggio giornaliero di consistenza delle feci secondo la scala BSS (*Bristol Stool Scale*) $\geq 5,5$ e almeno 5 giorni con un punteggio BSS ≥ 5 , su una scala da 1 a 7, nella settimana precedente la randomizzazione;
- un punteggio medio relativo ai sintomi globali $>2,0$ su una scala da 0 a 4 (dove 0 corrisponde a "assenza di sintomi", 1 corrisponde a "sintomi lievi", 2 corrisponde a "sintomi moderati", 3 corrisponde a "sintomi gravi" e 4 corrisponde a "sintomi molto gravi") nella settimana precedente la randomizzazione.

Il disegno dei due studi era identico durante le prime 26 settimane. Lo Studio 1 (IBS-3001) è proseguito in doppio cieco per altre 26 settimane per la valutazione della sicurezza a lungo termine (per un totale di 52 settimane di trattamento), seguite da un follow-up di 2 settimane. Dopo il primo periodo di trattamento di 26 settimane, lo Studio 2 (IBS-3002) ha incluso un periodo di sospensione in singolo cieco della durata di 4 settimane in cui tutti i pazienti hanno ricevuto il placebo.

L'efficacia di eluxadolina è stata valutata mediante un'analisi dei pazienti che hanno presentato risposta globale, definendo come risposta un simultaneo miglioramento del punteggio WAP giornaliero $\geq 30\%$ rispetto alla media settimanale al basale e una riduzione del punteggio BSS a <5 per almeno il 50% dei giorni compresi nel periodo definito. Il miglioramento dei sintomi globali di IBS è stato valutato sulla base di un endpoint di risposta di sollievo adeguato, definito come un sollievo adeguato dei sintomi di IBS per almeno il 50% delle settimane, e di un endpoint di risposta dei sintomi

globali, definito da una valutazione giornaliera dei sintomi globali corrispondente a “assenti” o “lievi” per almeno il 50% dei giorni. Gli endpoint sono stati determinati sulla base dei dati registrati dai pazienti in un diario elettronico giornaliero.

Nella tabella 2 sono riportati i dati di efficacia relativi a $\geq 50\%$ dei giorni di risposta (endpoint composito primario) in un periodo di 6 mesi. In entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che hanno soddisfatto l’endpoint composito risultando responder a Truberzi 100 mg due volte al giorno è risultata statisticamente superiore ai pazienti trattati con placebo. In entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che hanno presentato risposta in termini di sollievo adeguato con Truberzi 100 mg due volte al giorno è risultata statisticamente superiore al placebo durante il periodo di 6 mesi. La percentuale di pazienti che hanno presentato risposta in termini di sintomi globali con Truberzi 100 mg due volte al giorno è risultata statisticamente superiore al placebo durante il periodo di 6 mesi nello Studio 2 e numericamente superiore al placebo nello Studio 1. Non sono emerse differenze in termini di efficacia legate al sesso.

Tabella 2: Dati di efficacia emersi da studi clinici randomizzati

	Studio 1 (IBS 3001)			Studio 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
Risposta composita						
Percentuali di risposta	29%	23%	19%	33%	30%	20%
Valori di p	<0,001	0,112		<0,001	0,001	
Risposta in termini di dolore addominale						
Percentuali di risposta	47%	45%	43%	50%	48%	45%
Valori di p	0,355	0,852		0,148	0,448	
Risposta in termini di punteggio BSS <5						
Percentuali di risposta	34%	28%	24%	40%	34%	24%
Valori di p	0,001	0,186		<0,001	<0,001	
Risposta in termini di sollievo adeguato						
Percentuali di risposta	49,5%	45,7%	40,0%	53,7%	52,8%	43,7%
Valori di p	0,005	0,097		0,006	0,013	
Risposta in termini di sintomi globali						
Percentuali di risposta	34,7%	35,1%	28,8%	43,2%	45,1%	34,3%
Valori di p	0,063	0,048		0,012	0,002	

Per quanto riguarda la risposta composita su base giornaliera, eluxadolina ha iniziato a discostarsi dal placebo appena dopo l’inizio del trattamento e l’effetto massimo, osservato a 4-6 settimane, si è mantenuto per l’intera durata del trattamento. Inoltre, in entrambi gli studi di fase 3 la percentuale di pazienti trattati con eluxadolina 75 mg e 100 mg che hanno raggiunto l’endpoint composito della risposta a ciascun intervallo di 4 settimane nei mesi 1-6 è risultata più elevata rispetto ai pazienti trattati con placebo, a dimostrazione che l’efficacia del trattamento continuo con eluxadolina si mantiene nel tempo.

Il trattamento con eluxadolina ha determinato inoltre miglioramenti significativi nei pazienti con sintomi di IBS-D non adeguatamente controllati con l’uso di loperamide prima dell’arruolamento.

Quando la soglia della risposta in termini di dolore addominale è stata aumentata portandola ad un miglioramento $\geq 40\%$ o $\geq 50\%$ del punteggio WAP rispetto al basale, la percentuale di soggetti responder è risultata superiore del 6-7% con eluxadolina 100 mg due volte al giorno rispetto a placebo, un risultato statisticamente significativo ($P \leq 0,009$) per i dati combinati dei due studi (Studio 1 e Studio 2). I pazienti trattati con eluxadolina hanno mostrato inoltre riduzioni significative della frequenza delle evacuazioni intestinali e del gonfiore addominale rispetto a placebo, come dimostrato dalle variazioni delle percentuali delle evacuazioni giornaliere e del punteggio relativo al gonfiore alle Settimane 12 e 26 rispetto al basale. I pazienti trattati con eluxadolina hanno segnalato aumenti significativi dei giorni liberi da urgenza sia per $\geq 50\%$ che per $\geq 75\%$ dei giorni liberi da urgenza. Inoltre, eluxadolina migliora in misura significativa la qualità di vita dei pazienti, come dimostrato dalla variazione del punteggio IBS-QOL alle settimane 12 e 26 rispetto al basale. Durante il periodo di sospensione della fase in singolo cieco di 4 settimane dello Studio 2 (IBS-3002) non sono emerse evidenze di diarrea o di dolore addominale di rebound.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Truberzi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per IBS-D (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione orale, l'esposizione sistemica a eluxadolina è bassa e coerente con la sua azione locale nel tratto gastro-intestinale (GI). Il principio attivo presenta una farmacocinetica lineare senza accumulo dopo la somministrazione ripetuta di due dosi giornaliere. L'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5 ore, con un'elevata variabilità inter-soggetto. Eluxadolina viene eliminata in forma inalterata prevalentemente per via biliare; i reni hanno un ruolo minimo nel processo di eliminazione. Eluxadolina non è un induttore/inibitore dei principali enzimi del CYP, tuttavia presenta un certo potenziale di inattivazione del CYP3A4 metabolismo-dipendente. È un substrato e un inibitore del trasportatore della captazione epatica OATP1B1 e un substrato del trasportatore di efflusso epatico MRP2. La presenza di insufficienza epatica o la co-somministrazione con ciclosporina determina aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di eluxadolina.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di eluxadolina non è stata determinata, ma si stima sia bassa a causa dell'assorbimento limitato e dell'effetto di primo passaggio. In condizioni di digiuno, l'assorbimento di eluxadolina è risultato rapido, con una T_{max} mediana di 2 ore. La somministrazione di eluxadolina con un pasto ad alto contenuto di lipidi ha determinato una riduzione significativa sia della C_{max} (50%) sia dell'AUC (60%), senza alcun effetto sulla T_{max} . Non è stato osservato alcun accumulo del principio attivo a seguito della somministrazione ripetuta di due dosi giornaliere per via orale.

Distribuzione

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione apparente stimato di eluxadolina è risultato pari a 27.100 L. In soggetti sani, eluxadolina ha presentato un legame moderato (81%) con le proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Eluxadolina è principalmente escreta nelle feci, sotto forma di principio attivo non assorbito o per via biliare; i reni hanno un ruolo minimo nel processo di eliminazione.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che eluxadolina è stabile negli epatociti e nei microsomi epatici e intestinali umani e che l'unico metabolita minore e inattivo rilevato è l'acil-glucuronide (M11), formato per glucuronidazione della frazione dell'acido metossibenzoico. A seguito della somministrazione di una dose orale da 1.000 mg a volontari maschi sani, M11 è stato rilevato nelle urine ma non nella circolazione sistemica.

Eluxadolina esiste prevalentemente come (S,S)-diastereomero (>99%) e va incontro a inversione chirale minima o nulla *in vivo*.

Poiché eluxadolina ha una limitata attività di induzione/inibizione del CYP *in vitro* e poiché non è un substrato del CYP a concentrazioni clinicamente significative, eluxadolina presenta un basso potenziale di interazione farmacologica.

Inibitori di OATP1B1

Eluxadolina è un substrato del trasportatore della captazione epatica OATP1B1. La co-somministrazione di eluxadolina con ciclosporina (un inibitore di OATP1B1) ha aumentato l'esposizione a eluxadolina di circa 5 volte (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Inibitori di MRP2

Eluxadolina è un substrato del trasportatore di efflusso MRP2. La co-somministrazione di eluxadolina con probenecid (inibitore di MRP2) ha aumentato l'esposizione a eluxadolina di circa 1,4 volte. Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Substrati di OATP1B1

Eluxadolina è un inibitore del trasportatore della captazione epatica OATP1B1. La co-somministrazione di eluxadolina con rosuvastatina (un substrato di OATP1B1) ha determinato un aumento fino a 1,4 volte dell'esposizione di rosuvastatina e del principale metabolita attivo, n-desmetil rosuvastatina, rispetto alla somministrazione di rosuvastatina da sola. Non sono necessari aggiustamenti della dose nel caso di co-somministrazione di substrati di OATP1B1. Tuttavia, è necessario prestare cautela nei pazienti trattati con dosi elevate di OATP1B1 (vedere paragrafo 4.5).

Valutazione delle interazioni farmacologiche

Studi *in vitro* indicano che eluxadolina non è né un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 né un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 e CYP2D6 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Ha esercitato una minima inibizione su CYP2E1 (concentrazione inibitoria al 50% [IC₅₀] di circa 20 μM [11 μg/mL]), tuttavia non si prevedono interazioni clinicamente significative. Studi *in vitro* sui microsomi epatici umani hanno dimostrato che eluxadolina non è un inibitore diretto del CYP3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti [IC₅₀=450 μM], mentre nei microsomi intestinali umani eluxadolina è risultata un inibitore metabolismo dipendente del CYP3A4 con una K_{inatt} di 0,1 min⁻¹ e una K₋₁ di 450 μM (256 μg/mL). Tuttavia, in uno studio clinico su soggetti sani, la somministrazione di eluxadolina 100 mg due volte al giorno per una settimana con una singola dose orale di 4 mg di midazolam non ha determinato alcun cambiamento della C_{max} di midazolam e una leggera diminuzione dell'AUC (~10%). La C_{max} e l'AUC del metabolita 1-idrossi-midazolam sono aumentate rispettivamente di ~14% e 7%, suggerendo che eluxadolina potrebbe essere un lieve induttore di CYP3A4 e potrebbe diminuire l'esposizione ai substrati di CYP3A4 somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Studi *in vitro* hanno indicato che eluxadolina è un substrato e un inibitore del trasportatore della captazione epatica OATP1B1 e un substrato del trasportatore di efflusso epatico MRP2, ma non è né un substrato né un inibitore dei trasportatori della P-gp e di BCRP.

Eliminazione

A seguito di una singola dose orale di 300 mg [¹⁴C] di eluxadolina in soggetti maschi sani, l'82,2% di eluxadolina totale [¹⁴C] è stato recuperato nelle feci in 336 ore e meno dell'1% è stato recuperato nelle urine in 192 ore.

Popolazioni specifiche

Sesso, età, etnia

Data l'azione locale di eluxadolina nel tratto GI, una bassa F_{orale} e la mancanza di metabolismo, non è stato ritenuto necessario effettuare studi clinici prospettici sulle differenze di età, indice di massa corporea (IMC), etnia e sesso. L'analisi dei dati combinati degli studi di fase 1 in relazione alla farmacocinetica di eluxadolina in volontari sani (trattati con la singola dose orale da 100 mg) non ha evidenziato differenze significative in termini di sesso, età, razza e IMC.

Compromissione renale

Nei partecipanti con ESRD non ancora in dialisi, rispetto ai corrispondenti partecipanti sani con funzionalità renale normale, il valore C_{max} nel plasma di eluxadolina è risultato 2,2 volte superiore, mentre il valore AUC_{0-t} è risultato 4,2 volte superiore. La quantità invariata di eluxadolina recuperata nelle urine è stata dello 0,01% della dose nei partecipanti con ESRD e dello 0,05% della dose nei partecipanti sani. Sebbene l'esposizione a eluxadolina sia stata significativamente incrementata nei partecipanti con ESRD non ancora in dialisi rispetto ai corrispondenti partecipanti sani con funzionalità renale normale, è improbabile che tale incremento risulti clinicamente significativo poiché i valori C_{max} e AUC_{0-t} (media geometrica) nei partecipanti con ESRD rientravano nello stesso intervallo osservato in diversi studi di maggiori dimensioni condotti su volontari sani.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la clearance apparente di eluxadolina risulta ridotta in misura marcata e l'emivita aumentata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). A seguito di una singola dose orale da 100 mg dose in soggetti con vari gradi di compromissione epatica e in soggetti sani, sono state osservate concentrazioni plasmatiche di eluxadolina aumentate in media di 6, 4 e 16 volte nei soggetti che presentavano rispettivamente compromissione epatica lieve, moderata e severa (classi A, B e C di Child-Pugh), mentre l'emivita è aumentata di 3-5 volte (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Aplotipi di OATP1B1 con funzionalità ridotta

I pazienti con una predisposizione genetica a una ridotta funzionalità del trasportatore OATP1B1 presentano un aumento dei livelli plasmatici e potrebbero presentare un tasso più alto di eventi avversi, in particolare a carico del tratto gastrointestinale, ed effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Nei ratti, eluxadolina è stata escreta nel latte in maniera approssimativamente proporzionale alla dose, con concentrazioni massime inferiori alle concentrazioni plasmatiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina silicificata (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Crospovidone, tipo B (E1202)
Mannitolo (E421)
Magnesio stearato (E572)
Alcol polivinilico (E1203)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PCTFE/PVC/Al contenente 14 compresse rivestite con film. Confezioni da 28, 56 e confezione multipla da 168 (3 confezioni da 56) compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1126/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).