

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Truberzi 75 mg Filmtabletten.

Truberzi 100 mg Filmtabletten.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Truberzi 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Eluxadolin.

### Truberzi 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Eluxadolin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

### Truberzi 75 mg Filmtabletten

Blassgelbe bis hellbraune Filmtablette in veränderter Kapselform von etwa 7 mm x 17 mm und mit der Prägung „FX75“ auf einer Seite.

### Truberzi 100 mg Filmtabletten

Rosaorange- bis pfirsichfarbene Filmtablette in veränderter Kapselform von etwa 8 mm x 19 mm und mit der Prägung „FX100“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Truberzi wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Diarrhö (RDS-D).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg täglich (eine 100-mg-Tablette zweimal täglich).

Für Patienten, die die 200-mg-Tagesdosis nicht vertragen (eine 100-mg-Tablette zweimal täglich), kann die Dosis auf 150 mg täglich (eine 75-mg-Tablette zweimal täglich) gesenkt werden.

#### *Ältere Patienten*

Im Prinzip gelten die allgemeinen Dosierungsempfehlungen auch für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter.

Aufgrund ihrer potenziell erhöhten Anfälligkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch erwogen werden, die Eluxadolin-Therapie mit einer Dosierung von 150 mg täglich (eine 75-mg-Tablette zweimal täglich) zu beginnen. Wenn diese Dosierung gut vertragen wird, jedoch nicht

hinreichend wirksam ist, kann die Dosierung anschließend auf 200 mg täglich (eine 100-mg-Tablette zweimal täglich) erhöht werden. Siehe Abschnitt 4.4.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Eluxadolin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bisher noch nicht erwiesen. Da die Ausscheidung von Eluxadolin nur in geringem Maße über die Nieren erfolgt, ist vermutlich keine auf die Nierenfunktion abgestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eluxadolin bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Nutzen und Risiken der Behandlung sollten regelmäßig im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Symptome des Patienten beurteilt werden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten morgens und abends zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sollten angewiesen werden, bei vergessener Einnahme (zeitlicher Verzug von 4 Stunden) die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit einzunehmen und nicht die 2 Dosen einzunehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Eluxadolin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Alkoholismus, Alkoholmissbrauch, Alkoholabhängigkeit oder chronischer oder akuter übermäßiger Alkoholkonsum. Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4).
- Bekannte oder vermutete Gallengangsobstruktion oder Oddi-Sphinkter-Erkrankung oder -Dysfunktion. Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für einen Spasmus des Oddi-Sphinkters (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten ohne Gallenblase (z. B. wegen Cholezystektomie oder Agenesie). Bei diesen Patienten besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen Spasmus des Oddi-Sphinkters (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die mit auf OATP1B1 stark hemmend wirkenden Arzneimitteln (z. B. Ciclosporin) behandelt werden
- Pankreatitis in der Vorgeschichte oder bekannte oder vermutete strukturelle Erkrankung des Pankreas, einschließlich einer Obstruktion des Pankreasgangs. Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4).
- Eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A-C). Bei diesen Patienten besteht das Risiko erheblich erhöhter Plasmakonzentrationen von Eluxadolin (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- Chronische oder schwere Obstipation in der Vorgeschichte oder Folgeerscheinungen einer Obstipation oder bekannte oder vermutete mechanische gastrointestinale Obstruktion. Bei diesen Patienten kann das Risiko schwerer Komplikationen eines Darmverschlusses bestehen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Oddi-Sphinkter-Spasmus

Da Eluxadolin ein Agonist an den  $\mu$ -Opioidrezeptoren ist, besteht bei Patienten, die Eluxadolin einnehmen, potenziell ein erhöhtes Risiko eines Spasmus des Oddi-Sphinkters mit der Folge einer Pankreatitis oder erhöhter Leberenzymwerte in Verbindung mit akutem Abdominalschmerz (z. B. biliäre Schmerzen), insbesondere bei Patienten ohne Gallenblase (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Patienten mit bekannter oder vermuteter Oddi-Sphinkter-Erkrankung

oder -Dysfunktion und/oder Erkrankung der Gallenwege oder des Pankreas, einschließlich Pankreatitis in der Vorgeschichte, und Patienten, bei denen eine Cholezystektomie vorgenommen wurde oder die aus anderen Gründen keine Gallenblase haben, dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Therapie abzusetzen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie Symptome feststellen, die auf einen Spasmus des Oddi-Sphinkters hinweisen, wie sich akut verschlimmernde Abdominalschmerzen (z. B. akute epigastrische oder biliäre [d. h. im oberen rechten Quadranten lokalisierte] Schmerzen), die in den Rücken oder die Schultern ausstrahlen können, mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen. Bei Patienten, die unter Anwendung von Eluxadolin eine Gallengangsobstruktion oder einen Oddi-Sphinkter-Spasmus entwickelt haben, darf die Therapie mit Eluxadolin nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Pankreatitis

Unter der Therapie mit Eluxadolin besteht potenziell ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis ohne Zusammenhang mit einem Oddi-Sphinkter-Spasmus (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten angewiesen werden, unter der Therapie mit Eluxadolin chronischen oder akuten übermäßigen Alkoholkonsum zu vermeiden. Die Patienten müssen auf neu auftretende oder sich verschlimmernde Abdominalschmerzen mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen, die in den Rücken oder die Schulter ausstrahlen können, überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, das Arzneimittel abzusetzen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben, falls sie unter der Behandlung mit Eluxadolin derartige Symptome entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

#### Obstipation

Unter der Behandlung mit Eluxadolin besteht potenziell ein erhöhtes Risiko für Obstipation (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die eine länger als 4 Tage anhaltende schwere Obstipation entwickeln, sollten angewiesen werden, die Therapie abzusetzen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben. Bei Patienten mit anderen RDS-Subtypen ist das Risiko einer Obstipation unter Eluxadolin nicht bekannt, es könnte jedoch erhöht sein. Bei der Gabe von Eluxadolin an RDS-Patienten, deren Stuhlgewohnheiten sich zeitweilig ändern, ist Vorsicht geboten.

#### Somnolenz und Sedierung

Unter der Anwendung von Eluxadolin kann potenziell ein erhöhtes Risiko von Somnolenz und Sedierung (siehe Abschnitt 4.8) bei Patienten mit erhöhtem Eluxadolin-Plasmaspiegel bestehen, etwa bei Patienten mit genetischer Prädisposition für eine beeinträchtigte Funktion des OATP1B1-Transporterproteins. Da die genetische Disposition des Patienten möglicherweise nicht bekannt ist, sollten Patienten hinsichtlich einer eingeschränkten geistigen oder körperlichen Fähigkeit zur Ausübung potenziell gefährlicher Tätigkeiten, wie das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen, überwacht werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

#### Arzneimittelabhängigkeit und Missbrauchspotenzial

Aufgrund der physikalisch-chemischen und biopharmazeutischen Eigenschaften (sehr geringe orale Bioverfügbarkeit) wird von einem minimalen Missbrauchs- oder Abhängigkeitspotenzial von Eluxadolin ausgegangen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Insgesamt war in den klinischen Studien die Häufigkeit berichteter unerwünschter Ereignisse bei 65-jährigen oder älteren Patienten erhöht. Bei den 65-jährigen und älteren Patienten, die zweimal täglich die Dosis von 75 mg erhalten hatten, traten jedoch weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie zum Abbruch führende unerwünschte Ereignisse auf als bei denjenigen Patienten, die zweimal täglich 100 mg erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Daher kann für diese Population die Dosis von 75 mg zweimal täglich in Betracht gezogen werden; das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte jedoch regelmäßig im Zusammenhang mit der Symptomschwere beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Eluxadolin darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da es in dieser Population nicht geprüft worden ist (siehe Abschnitt 4.2).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Eluxadolin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der sehr geringen Resorption, und da keine nennenswerte Ausscheidung über die Nieren erfolgt, hat eine beeinträchtigte Nierenfunktion vermutlich keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Eluxadolin.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eluxadolin darf nicht bei Patienten mit einer in der Vorgeschichte aufgetretenen oder einer bekannten oder vermuteten Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A-C) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### *Einfluss von Schwankungen der OATP1B1-Transporterfunktion auf die Plasmaspiegel*

Bei Patienten mit genetischer Prädisposition für eine beeinträchtigte Funktion des OATP1B1-Transporterproteins sind die Plasmaspiegel erhöht. Bei diesen Patienten könnten unerwünschte Ereignisse, insbesondere gastrointestinale Ereignisse und ZNS-Effekte, häufiger auftreten (siehe Abschnitt 5.2).

### *Gallensäure-Malabsorption*

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten mit RDS-D-Diagnose kann eine Gallensäure-Malabsorption eine mögliche Ursache für die Symptome des RDS-D sein. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eluxadolin ist in dieser Untergruppe der Patienten mit RDS-D nicht erwiesen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Obstipation verursachende Arzneimittel

Auch wenn keine direkten Arzneimittelwechselwirkungen gezeigt worden sind, ist die chronische Anwendung von Loperamid zusammen mit Eluxadolin zu vermeiden, da sie zu einem erhöhten Obstipationsrisiko führen kann. Die Anwendung von Eluxadolin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die eine Obstipation verursachen können (zum Beispiel Anticholinergika, Opioide usw.) ist ebenfalls zu vermeiden.

### OATP1B1-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von OATP1B1-Inhibitoren (Ciclosporin, Gemfibrozil, antiretrovirale Arzneimittel (Atazanavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir), Rifampicin) und Eluxadolin kann die Eluxadolin-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 5.2). Eluxadolin sollte nicht zusammen mit solchen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### OATP1B1-Substrate

Eluxadolin erhöht die Exposition des begleitend angewendeten OATP1B1-Substrats Rosuvastatin (siehe Abschnitt 5.2) um bis zu 40 % der Gesamtexposition, was normalerweise nicht als klinisch relevant betrachtet wird. Bei anderen Statinen, die sensitivere OATP1B1-Substrate sind (z. B. Simvastatin und Atorvastatin), kann die Wirkung jedoch stärker ausgeprägt sein. Bei Patienten, die solche Arzneimittel erhalten, ist besonders bei hohen Dosen Vorsicht geboten. Andere potenziell betroffene Substrate sind z. B. Sartane (Valsartan, Olmesartan).

### CYP3A-Substrate

Eluxadolin kann die Exposition begleitend angewendeter Arzneimittel, die über das Cytochrom CYP3A4 verstoffwechselt werden, erhöhen. Bei der Anwendung dieser Produkte (z. B. Midazolam, Erythromycin, Nifedipin), besonders solcher mit enger therapeutischer Breite (z. B. Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), ist Vorsicht geboten. Bei der Einleitung oder beim Absetzen einer begleitenden Anwendung mit Eluxadolin sollten

die Konzentration oder andere pharmakodynamische Marker solcher begleitend angewendeter Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite überwacht werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten aus der Anwendung von Eluxadolin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte vorzugsweise eine Anwendung von Truberzi während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eluxadolin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Eluxadolin in die Milch ausgeschieden wird (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Truberzi zu unterbrechen ist/auf die Behandlung mit Truberzi zu verzichten ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Eluxadolin auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten zeigte sich keine Wirkung auf die Indizes von Paarungsverhalten, Fertilität und Fruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Eluxadolin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund der in klinischen Studien aufgetretenen Fälle von Somnolenz und Sedierung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz von > 5 %) waren Obstipation (7 % bzw. 8 % der mit 75 mg bzw. 100 mg behandelten Patienten), Übelkeit (8 % bzw. 7 % der mit 75 mg bzw. 100 mg behandelten Patienten) und Abdominalschmerz (6 % bzw. 7 % der mit 75 mg bzw. 100 mg behandelten Patienten). Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Pankreatitis (0,2 % bzw. 0,3 % der mit 75 mg bzw. 100 mg behandelten Patienten) und Oddi-Sphinkter-Spasmus (0,2 % der mit 75 mg und 0,8 % der mit 100 mg behandelten Patienten) können ebenfalls auftreten.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Darstellung der Nebenwirkungen folgt den MedDRA Systemorganklassen und den Häufigkeitsangaben nach MedDRA-Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<i>Systemorganklasse</i>	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindelgefühl Somnolenz <sup>1</sup>	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Obstipation Übelkeit Abdominalschmerz <sup>2</sup> Erbrechen Flatulenz Bauch aufgetrieben Gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>4</sup>	Spasmus des Oddi-Sphinkters <sup>3</sup> Pankreatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Ausschlag <sup>5</sup>	
<i>Untersuchungen</i>	ALT erhöht AST erhöht	

<sup>1</sup> Die Bezeichnung „Somnolenz“ umfasst: Somnolenz und Sedierung.

<sup>2</sup> Die Bezeichnung „Abdominalschmerz“ umfasst: Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch und Schmerzen Oberbauch.

<sup>3</sup> Die Bezeichnung „Spasmus des Oddi-Sphinkters“ umfasst: eine Manifestation als Pankreatitis (die Bezeichnungen umfassen alkoholische Pankreatitis, Pankreatitis und Pankreatitis akut) und erhöhte Leberenzymwerte mit Abdominalschmerz (die Bezeichnungen umfassen Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, Dyspepsie und Dysfunktion des Sphinkter Oddi).

<sup>4</sup> Die Bezeichnung „Gastroösophageale Refluxerkrankung“ umfasst gastroösophageale Refluxerkrankung, Dyspepsie und Gastritis.

<sup>5</sup> Die Bezeichnung „Ausschlag“ umfasst: Dermatitis, Dermatitis allergisch, Ausschlag, Ausschlag generalisiert, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Urtikaria und Urtikaria idiopathisch.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Obstipation*

Etwa 50 % der Obstipationsereignisse traten in den ersten 2 Behandlungswochen auf.

Die Häufigkeit des Auftretens schwerer Obstipation lag bei Patienten, die 75 mg bzw. 100 mg Eluxadolin erhalten hatten, unter 1 %. In den Pivotalstudien gab es in Verbindung mit der Anwendung von Eluxadolin keine Fälle von Obstipation mit schwerwiegenden Komplikationen. Infolge von Obstipation brachen 1 % der 75 mg erhaltenden Patienten und 2% der 100 mg erhaltenden Patienten die Therapie ab bzw. unterbrachen die Dosierung vorübergehend, verglichen mit < 1 % bei den Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die Patienten sollten angewiesen werden, das Arzneimittel abzusetzen und sich in ärztliche Behandlung zu begeben, falls sie eine mehr als 4 Tage anhaltende schwere Obstipation entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Oddi-Sphinkter-Spasmus*

In den klinischen Studien manifestierten sich Ereignisse eines Oddi-Sphinkter-Spasmus bei 8 Patienten in Form von erhöhten Leberenzymwerten in Verbindung mit Abdominalschmerz, bei 1 Patienten in Form einer Pankreatitis und bei 1 Patienten in Form von Abdominalschmerz mit einer Erhöhung der Lipasewerte auf weniger als das 3-Fache der Normobergrenze. Achtzig Prozent (8/10) der Oddi-Sphinkter-Spasmus-Ereignisse traten in der ersten Behandlungswoche auf. Alle Ereignisse klangen nach dem Absetzen von Truberzi ab, wobei sich die Symptome typischerweise bis zum Folgetag verbesserten. Alle Ereignisse eines Spasmus traten bei Patienten ohne Gallenblase auf. Eluxadolin ist daher in dieser Population sowie bei Patienten mit Störungen des Gallengangssystems in der Vorgeschichte kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Das Auftreten solcher Ereignisse bei Patienten mit intaktem Gallengangssystem kann nicht ausgeschlossen werden.

### *Pankreatitis*

In den klinischen Studien wurden weitere Fälle von Pankreatitis berichtet, die nicht im Zusammenhang mit einem Spasmus des Oddi-Sphinkters aufgetreten waren. Von den 5 berichteten Fällen standen 3 im Zusammenhang mit übermäßigem Alkoholkonsum, 1 Fall im Zusammenhang mit Gallengrieß, und in 1 Fall hatte der Patient die Einnahme von Eluxadolin 2 Wochen vor dem Einsetzen der Symptome abgebrochen.

Unabhängig von ihrem Zusammenhang mit einem Oddi-Sphinkter-Spasmus wurden alle pankreatischen Ereignisse retrospektiv als leicht beurteilt, was besagt, dass weder ein Organversagen noch lokale oder systemische Komplikationen vorlagen. Beim Absetzen von Eluxadolin klangen alle pankreatischen Ereignisse ab und die Lipasewerte normalisierten sich. Bei 80 % (4/5) der Patienten waren die Ereignisse innerhalb von 1 Woche nach Therapieabbruch wieder abgeklungen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Ältere Patienten*

Von den 1.795 in die klinischen Studien mit Eluxadolin aufgenommenen RDS-D-Patienten, die eine Therapie mit 75 mg oder 100 mg zweimal täglich erhalten hatten, waren 139 (7,7 %) mindestens 65 Jahre alt, und 15 (0,8 %) waren mindestens 75 Jahre alt.

Im Vergleich zu den Patienten < 65 Jahren war in der Population der älteren Patienten die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen insgesamt erhöht, und zwar bei allen Behandlungsgruppen, einschließlich Placebo, in vergleichbarer Weise.

Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, gastrointestinalen Ereignissen und zum Therapieabbruch führenden Ereignissen war bei einer Dosis von 75 mg tendenziell geringer als bei einer Dosis von 100 mg. Daher kann in dieser Population die Dosierung von 75 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Einzelne suprathérapeutische orale Dosen von Eluxadolin bis zu 1.000 mg und einzelne intranasale Dosen bis zu 200 mg waren mit einer höheren Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, insbesondere gastrointestinaler und zentralnervöser Ereignisse, verbunden als eine Einzeldosis von 100 mg. Eine Überdosierung von Eluxadolin kann zu Symptomen führen, die von einer Steigerung der bekannten pharmakodynamischen Effekte des Arzneimittels herrühren.

### Management

Im Fall einer akuten Überdosierung sollte der Patient sorgfältig überwacht werden und bei Bedarf eine unterstützende Standardtherapie erhalten. Eine Magenspülung oder die Gabe von Aktivkohle sollten in Betracht gezogen werden. Da Eluxadolin an den Opioidrezeptoren wirkt, sollte die Gabe eines  $\mu$ -Opioid-Antagonisten wie Naloxon in Betracht gezogen werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Naloxon kann eine wiederholte Gabe erforderlich sein. Im Fall einer Gabe von Naloxon sollten die Patienten engmaschig auf wiederkehrende Überdosierungssymptome überwacht werden, die gegebenenfalls eine erneute Naloxoninjektion erforderlich machen können.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: { noch nicht zugewiesen }, ATC-Code: { noch nicht zugewiesen }

#### Wirkmechanismus

Eluxadolin ist ein lokal wirkender gemischter Agonist am  $\mu$ -Opioidrezeptor- ( $\mu$ OR) und delta-Opioidrezeptor- ( $\delta$ OR) Antagonist. Eluxadolin ist auch ein Agonist am kappa-Opioidrezeptor ( $\kappa$ OR). Die Bindungsaffinität ( $K_i$ ) von Eluxadolin für  $\mu$ OR und  $\delta$ OR beträgt beim Menschen 1,8 nM bzw. 430 nM. Die Bindungsaffinität ( $K_i$ ) von Eluxadolin für den humanen  $\kappa$ OR wurde nicht bestimmt, für den  $\kappa$ OR des Meerschweinchen-Cerebellums beträgt sie jedoch 55 nM. Bei Tieren zeigt Eluxadolin eine Wechselwirkung mit den Opioidrezeptoren des Darms. In verschiedenen Tiermodellen einer stressinduziert veränderten oder nach gastrointestinaler Entzündung veränderten GI-Funktion hat Eluxadolin sich als wirksam bei der Normalisierung des GI-Transits und der Defäkation erwiesen. Eluxadolin hat eine sehr geringe orale Bioverfügbarkeit. Bei oraler Wirkdosisgabe an Tiere übt es keine erkennbaren zentral (ZNS-) vermittelten Wirkungen aus. In einem Tiermodell akuter, durch Colitis induzierter viszeraler Schmerzen bewirkt Eluxadolin außerdem eine Reversion von Hyperalgesie-Reaktionen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Wegen der begrenzten Bioverfügbarkeit beruht die pharmakodynamische Aktivität von Eluxadolin vorwiegend auf einer lokalen Wirkung innerhalb des GI-Trakts. Die Annahme fehlender systemischer pharmakodynamischer Effekte wird gestützt durch Ergebnisse aus einer Studie zum Missbrauchspotenzial bei oraler Gabe an Personen, die gelegentlich Opioide konsumieren. Die Ergebnisse zeigten, dass orale Gaben bis zu 1.000 mg keine signifikante Pupillenkonstriktion oder signifikantes *Drug-Liking* („Mögen“) verursachten. Eine Studie zum Missbrauchspotenzial, in der Eluxadolin in einer Dosierung von 100 mg bzw. 200 mg intranasal angewendet wurde, ergab höhere systemische Konzentrationen von Eluxadolin, die zu Veränderungen des Pupillendurchmessers führten, zugleich jedoch mit „*Drug-Disliking*“ („Nicht-Mögen“) assoziiert waren. Bei Patienten mit RDS-D wurden keine Anzeichen für ZNS-induzierte unerwünschte Ereignisse festgestellt. Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass bei einer bestimmungsgemäßen Anwendung des Arzneimittels in therapeutischer Dosierung keine signifikanten ZNS-Wirkungen oder unerwünschte Ereignisse wie bei einem Arzneimittel mit Missbrauchspotenzial bei den Patienten auftreten werden.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eluxadolin bei Patienten mit RDS-D wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, multinationalen placebokontrollierten Doppelblindstudien (Studien 1 & 2) festgestellt. Insgesamt wurden 1.282 Patienten in die Studie 1 (IBS-3001) und 1.146 Patienten in die Studie 2 (IBS-3002) aufgenommen und zweimal täglich mit Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg bzw. Placebo behandelt. Die Patienten hatten insgesamt ein Durchschnittsalter von 45 Jahren (Bereich von 18-80 Jahren, wobei 10 % mindestens 65 Jahre alt oder älter waren), 66 % waren weiblich, 86 % weiß, 12 % schwarz und 27 % hispanisch.

Alle Patienten erfüllten die Rom-III-Kriterien für RDS und mussten zudem folgende Kriterien erfüllen:

- Während der Woche vor der Randomisierung musste der Score der schlimmsten Abdominalschmerzen (WAP: worst abdominal pain) in den vergangenen 24 Stunden durchschnittlich  $> 3,0$  auf einer Skala von 0 bis 10 betragen haben.
- ein durchschnittlicher Score von  $\geq 5,5$  für die Beurteilung der Stuhlkonsistenz nach der Bristol-Stuhlform-Skala (BSS) und mindestens 5 Tage mit einem BSS-Score  $\geq 5$  auf einer Skala von 1 bis 7 während der Woche vor der Randomisierung.
- ein durchschnittlicher Score von  $> 2,0$  für globale Symptome auf einer Skala von 0-4 (0 = keine Symptome, 1 = leichte Symptome, 2 mäßig starke Symptome, 3 = schwere Symptome und 4 = sehr schwere Symptome) in der Woche vor der Randomisierung

Die Studiendesigns waren in den ersten 26 Wochen gleich. Zur Beurteilung der Langzeitsicherheit wurde die Studie 1 (IBS-3001) weitere 26 Wochen lang doppelblind fortgeführt (insgesamt 52 Behandlungswochen). Daran schloss sich eine 2-wöchige Nachuntersuchungsphase an. In der Studie 2 (IBS-3002) schloss sich an die 26-wöchige Behandlungsphase eine 4-wöchige einfachblinde Absetzphase mit Placebo an.

Die Wirksamkeit von Eluxadolin wurde anhand einer Analyse des Gesamtansprechens beurteilt. Dieses war definiert als eine gleichzeitige Verbesserung des täglichen WAP-Scores um  $\geq 30\%$  im Vergleich zum prätherapeutischen Wochendurchschnitt UND eine Reduktion des BSS auf  $< 5$  an mindestens 50 % der Tage innerhalb eines Zeitintervalls. Die Verbesserungen der globalen Symptome des RDS wurden folgendermaßen beurteilt: anhand des Endpunkts „Ansprechen mit einer ausreichenden Linderung“, definiert als das Erreichen einer ausreichenden Linderung der RDS-Symptome in mindestens 50 % der Wochen, und anhand des Endpunkts „globales Symptomansprechen“, definiert als eine tägliche Beurteilung der globalen Symptome mit „keine“ oder „leicht“ an mindestens 50 % der Tage. Die Ergebnisse für die Endpunkte basierten auf den täglichen elektronischen Tagebucheinträgen der Patienten.

Die Wirksamkeitsergebnisse für  $\geq 50\%$  Ansprech-Tage (primärer kombinierter Endpunkt) über 6 Monate sind in der Tabelle 2 dargestellt. In beiden Studien war der Anteil der Patienten, die kombinierte Responder auf Truberzi 100 mg zweimal täglich waren, statistisch signifikant höher als bei Placebo. In beiden Studien war der Anteil der Patienten, die Responder hinsichtlich einer ausreichenden Linderung waren, für Truberzi 100 mg zweimal täglich über den 6-Monats-Zeitraum statistisch signifikant höher als bei Placebo. Der Anteil der Patienten, die Responder hinsichtlich der globalen Symptome waren, war für Truberzi 100 mg zweimal täglich über den 6-Monats-Zeitraum in der Studie 2 statistisch signifikant höher und in der Studie 1 numerisch höher als bei Placebo. Es gab keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in der Wirksamkeit.

**Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse in randomisierten klinischen Studien**

	Studie 1 (IBS 3001)			Studie 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>Kombiniertes Ansprechen</b>						
Responder-Raten	29%	23%	19%	33%	30%	20%
p-Werte	<0,001	0,112		<0,001	0,001	
<b>Abdominalschmerz- Ansprechen</b>						
Responder-Raten	47%	45%	43%	50%	48%	45%
p-Werte	0,355	0,852		0,148	0,448	
<b>„BSS &lt; 5“-Ansprechen</b>						
Responder-Raten	34%	28%	24%	40%	34%	24%
p-Werte	0,001	0,186		<0,001	<0,001	
<b>„Ausreichende Linderung“-Ansprechen</b>						
Responder-Raten	49,5%	45,7%	40,0%	53,7%	52,8%	43,7%
p-Werte	0,005	0,097		0,006	0,013	
<b>„Globale Symptome“- Ansprechen</b>						
Responder-Raten	34,7%	35,1%	28,8%	43,2%	45,1%	34,3%
p-Werte	0,063	0,048		0,012	0,002	

In Bezug auf das tägliche kombinierte Ansprechen trennte sich Eluxadolin bereits kurz nach Therapiebeginn von Placebo, wobei der maximale Effekt nach 4-6 Wochen eintrat und über den gesamten Behandlungsverlauf anhielt. Darüber hinaus war in beiden Phase-3-Studien der Anteil der Patienten, die in jedem 4-Wochen-Zeitraum der Monate 1 bis 6 kombinierte Responder auf Eluxadolin waren, bei beiden Dosierungen höher als bei Placebo. Damit ist gezeigt, dass die Wirksamkeit bei kontinuierlicher Behandlung mit Eluxadolin erhalten bleibt.

Die Behandlung mit Eluxadolin führte auch zu signifikanten Verbesserungen bei den Patienten, deren RDS-D-Symptome vor der Aufnahme in die Studie nicht hinreichend mit Loperamid kontrolliert werden konnten.

Wenn der Schwellenwert für eine Beurteilung als Abdominalschmerz-Responder auf  $\geq 40\%$  oder  $\geq 50\%$  Verbesserung der täglichen schlimmsten Abdominalschmerzen gegenüber dem prätherapeutischen Wert erhöht wurde, war der Anteil der Abdominalschmerz-Responder bei Eluxadolin 100 mg zweimal täglich 6 % - 7 % höher als bei Placebo. Dieses Ergebnis war für die kombinierten Daten (Studie 1 und Studie 2) statistisch signifikant ( $p \leq 0,009$ ). Patienten, die Eluxadolin erhielten, berichteten außerdem über eine signifikante Verringerung der Stuhlgangshäufigkeit und des Auftretens abdominaler Blähungen im Vergleich zu Placebo, wie die gegenüber dem prätherapeutischen Wert erreichten Veränderungen der täglichen Stuhlgänge und des Blähungs-Scores in den Wochen 12 und 26 zeigten. Die Patienten unter Eluxadolin berichteten über eine signifikante Zunahme der Tage ohne dringenden Stuhldrang, sowohl bei  $\geq 50\%$  stuhldrangfreier Tagen als auch bei  $\geq 75\%$  stuhldrangfreier Tage. Wie der gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert beobachtete veränderte Score im RDS-QOL-Fragebogen in den Wochen 12 und 26 zeigt, wird außerdem die Lebensqualität der Patienten durch Eluxadolin signifikant verbessert. In der vierwöchigen einfachblinden Absetzphase der Studie 2 (IBS-3002) zeigten sich keine Hinweise auf Rebound-bedingte Diarrhö oder Abdominalschmerzen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Truberzi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von RDS-D gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die systemische Exposition von Eluxadolin bei oraler Gabe ist gering und sie entspricht damit seiner lokalen Wirkung im GI-Trakt. Der Wirkstoff zeigt eine lineare Pharmakokinetik ohne Akkumulation bei wiederholter zweimal täglicher Dosierung. Die durchschnittliche Eliminations-Halbwertszeit im Plasma beträgt 5 Stunden, bei hoher interindividueller Variabilität. Eluxadolin wird vorwiegend unverändert über die Gallenwege ausgeschieden. Die Nieren sind an der Elimination nur in sehr geringem Maße beteiligt. Eluxadolin wirkt nicht induzierend/hemmend auf die wichtigsten CYP-Enzyme, es verfügt jedoch über ein gewisses Potenzial für die stoffwechselbasierte Inaktivierung von CYP3A4. Es ist Substrat und Inhibitor des Transportproteins OATP1B1 für die hepatische Aufnahme und ein Substrat für den hepatischen Effluxtransporter MRP2. Bei eingeschränkter Leberfunktion oder begleitender Anwendung mit Cyclosporin kommt es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Eluxadolin.

#### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Eluxadolin ist nicht bestimmt worden, aufgrund der geringen Resorption und der First-Pass-Effekte wird sie jedoch vermutlich gering sein. Im nüchternen Zustand wurde Eluxadolin schnell resorbiert, wobei der mediane  $T_{max}$ -Wert bei 2 Stunden lag. Wenn Eluxadolin zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit angewendet wurde, verringerten sich  $C_{max}$  (50 %) und AUC (60 %) signifikant, ohne eine Wirkung auf  $T_{max}$ . Bei Gabe mehrerer oraler Dosen zweimal täglich gab es keine Akkumulation des Wirkstoffs.

### Verteilung

In einer Analyse zur Populations-Pharmakokinetik betrug das geschätzte apparente Verteilungsvolumen von Eluxadolin 27 100 l. Bei gesunden Probanden wurde eine mäßige (81 %) Bindung von Eluxadolin an Plasmaproteine beschrieben.

### Biotransformation

Eluxadolin wird vorwiegend über die Fäzes ausgeschieden, entweder als nicht resorbierter Wirkstoff oder über die Gallenwege. Die Nieren sind an der Elimination nur in sehr geringem Maße beteiligt. In Studien *in vitro* erwies sich Eluxadolin als stabil in menschlichen Leberzellen, Leber- und Darm-Mikrosomen. Als einziger kleinerer und inaktiver Metabolit von Eluxadolin wurde der durch Glucuronidierung des Methoxybenzoesäure-Anteils gebildete Acyl-Glucuronid-Metabolit (M11) gefunden. Nach oraler Gabe einer 1.000-mg-Dosis an gesunde männliche Probanden wurde M11 im Urin, nicht jedoch im Körperkreislauf gefunden.

Eluxadolin liegt vorwiegend als (S,S)-Diastereomer (> 99 %) vor und unterliegt *in vivo* nur einer geringen oder keiner chiralen Konversion.

Aufgrund der begrenzten CYP-Inhibition/Induktion *in vitro*, und da Eluxadolin in den klinisch bedeutsamen Konzentrationen kein Substrat für CYP-Enzyme ist, hat es nur ein geringes Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen.

### *OATP1B1-Inhibitoren*

Eluxadolin ist ein Substrat des OATP1B1-Transportproteins für die hepatische Aufnahme. Die gleichzeitige Gabe von Eluxadolin und Ciclosporin (ein OATP1B1-Inhibitor) erhöhte die Eluxadolin-Exposition um etwa das 5-Fache (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

### *MRP2-Inhibitoren*

Eluxadolin ist ein Substrat des hepatischen Effluxtransporters MRP2. Die gleichzeitige Gabe von Eluxadolin und Probenecid (MRP2-Inhibitor) führte zu einer etwa 1,4-fachen Erhöhung der Eluxadolin-Exposition. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

### *OATP1B1-Substrate*

Eluxadolin ist ein Inhibitor des OATP1B1-Transportproteins für die hepatische Aufnahme. Die gleichzeitige Gabe von Eluxadolin und Rosuvastatin (ein OATP1B1-Substrat) führte im Vergleich zu einer Gabe von Rosuvastatin allein zu einer bis zu 1,4-fachen Erhöhung der Exposition von Rosuvastatin und des aktiven Hauptmetaboliten N-Desmethyl Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Gabe von OATP1B1-Substraten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten, die OATP1B1-Substrate in hohen Dosierungen erhalten, ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

### *Beurteilung von Arzneimittelwechselwirkungen in vitro*

Die In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Eluxadolin in den klinisch relevanten Konzentrationen weder induzierend auf CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4, noch hemmend auf CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 und CYP2D6 wirkt. Es wird nicht erwartet, dass die beobachtete geringfügige Hemmung von CYP2E1 (50 % inhibitorische Konzentration [IC<sub>50</sub>] von etwa 20 µM [11 µg/ml]) zu klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen führt. Die In-vitro-Studien mit Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Eluxadolin in den klinisch relevanten Konzentrationen keine inhibitorische Wirkung auf CYP3A4 ausübt. In Darmmikrosomen hemmte Eluxadolin das CYP3A4-Enzym mit einer Bindungsaffinität (K<sub>i</sub>) von 450 µM (256 µg/ml). Die Pharmakokinetik von begleitend angewendeten CYP3A4-Substraten kann durch hohe (bis 700 µM) Eluxadolin-Konzentrationen im Darm potenziell beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass Eluxadolin ein Substrat und ein Inhibitor des OATP1B1-Transportproteins für die hepatische Aufnahme, ein Substrat für den hepatischen Effluxtransporter MRP2 und kein Substrat oder Inhibitor der P-GP- und BCRP-Transportproteine ist.

### Elimination

Nach oraler Einzelgabe einer Dosis von 300 mg [<sup>14</sup>C] Eluxadolin an gesunde männliche Probanden wurden nach 336 Stunden 82,2 % des gesamten [<sup>14</sup>C] Eluxadolins in den Fäzes wiedergefunden; weniger als 1 % wurde nach 192 Stunden im Urin wiedergefunden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Alter und Geschlecht*

Wegen der lokalen Wirkung von Eluxadolin im GI-Trakt, der geringen oralen Bioverfügbarkeit ( $F_{\text{oral}}$ ) und der fehlenden Verstoffwechslung wurden prospektive klinische Studien zu Unterschieden in Bezug auf Alter, Body-Mass-Index (BMI), ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht als nicht erforderlich betrachtet. Die zusammengefassten pharmakokinetischen Daten der Phase-1-Studien für gesunde Probanden (in denen eine orale Einzeldosis von 100 mg verabreicht wurde) wurden hinsichtlich potenzieller Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit und BMI analysiert und ergaben keine signifikanten Unterschiede.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Für Eluxadolin sind keine speziellen Studien mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden. Wegen der geringen geschätzten oralen Bioverfügbarkeit ( $F_{\text{oral}}$  1,34 %) von Eluxadolin und der begrenzten Elimination über die Nieren wird keine Beeinträchtigung der Clearance von Eluxadolin erwartet.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die apparente Clearance von Eluxadolin merklich reduziert und die Halbwertszeit erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Nach oraler Einzeldosisgabe von 100 mg an Probanden mit eingeschränkter Leberfunktion unterschiedlicher Schweregrade und an gesunde Probanden waren die Plasmaspiegel von Eluxadolin bei Probanden mit leicht, mäßig bzw. schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A, B, C) durchschnittlich 6-fach, 4-fach bzw. 16-fach erhöht, während die Halbwertszeit 3-5-fach verlängert war (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Haplotypen einer beeinträchtigten OATP1B1-Funktion*

Bei Patienten mit genetischer Prädisposition für eine beeinträchtigte Funktion des OATP1B1-Transporters sind die Plasmaspiegel erhöht. Bei diesen Patienten könnten unerwünschte Ereignisse, insbesondere gastrointestinale Ereignisse und ZNS-Effekte, häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Ratten wurde Eluxadolin etwa proportional zur Dosis in die Milch ausgeschieden, wobei die maximalen Konzentrationen unter den Plasmakonzentrationen lagen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E 460)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Crospovidon Typ B (E 1202)  
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 572)  
Poly(vinylalkohol) (E 1203)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talkum (E 553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

Eisen(III)-oxid (E 172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PCTFE-/PVC-/Al-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten. Packungsgrößen mit 28 oder 56 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

APTALIS PHARMA SAS  
5/6 Place de l'Iris, La Défense 5  
92400 Courbevoie  
FRANKREICH

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1126/001-004

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT Monat JJJJ}

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Warner Chilcott Deutschland GmbH  
Dr.-Otto-Röhm-Straße 2-4  
64331 Weiterstadt  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON – 75 mg

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Truberzi 75 mg Filmtabletten.  
Eluxadolin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 75 mg Eluxadolin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten  
28 Tabletten  
56 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Aptalis Pharma SAS  
5/6 Place de l'Iris, La Défense 5  
92400 Courbevoie  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1126/001 56 Filmtabletten  
EU/1/16/1126/002 28 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

TRUBERZI 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON – 100 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Truberzi 100 mg Filmtabletten.  
Eluxadolin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 100 mg Eluxadolin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtabletten  
28 Tabletten  
56 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Aptalis Pharma SAS  
5/6 Place de l'Iris, La Défense 5  
92400 Courbevoie  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1126/003 56 Filmtabletten  
EU/1/16/1126/004 28 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

TRUBERZI 100 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG – 75 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Truberzi 75 mg Filmtabletten.  
Eluxadolin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

APTALIS PHARMA SAS

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG – 100 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Truberzi 100 mg Filmtabletten.  
Eluxadolin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

APTALIS PHARMA SAS

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Truberzi 75 mg Filmtabletten Eluxadolin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Truberzi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Truberzi beachten?
3. Wie ist Truberzi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Truberzi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Truberzi und wofür wird es angewendet?

Truberzi ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Eluxadolin enthält. Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) mit Durchfall (RDS-D) angewendet.

RDS ist eine häufige Darmerkrankung. Die Hauptsymptome des RDS-D sind:

- Bauchschmerzen
- Bauchbeschwerden
- Durchfall
- Stuhldrang.

Truberzi wirkt an der Darmoberfläche, um die normale Darmfunktion wiederherzustellen und Schmerzgefühl und Beschwerden bei RDS-D-Patienten auszuschalten.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Truberzi beachten?

**Truberzi darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Eluxadolin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) haben oder früher hatten
- wenn Sie von Geburt an keine Gallenblase haben oder Ihre Gallenblase operativ entfernt wurde
- wenn Sie Probleme mit Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit haben oder früher hatten, oder wenn Sie übermäßig viel Alkohol konsumieren
- wenn Sie eine Blockierung der Gallenblase, der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse haben oder früher hatten

- wenn Sie eine Erkrankung oder Funktionsstörung des Oddi-Sphinkters (ein kleiner runder Muskel im Oberbauch, der den Fluss der Gallen- und Bauchspeicheldrüsenflüssigkeit in die oberen Darmabschnitte reguliert) haben oder früher hatten
- wenn Sie eine Lebererkrankung mit eingeschränkter Leberfunktion haben
- wenn Sie eine Zeit lang Verstopfung hatten oder wenn Verstopfung das Hauptsymptom Ihres RDS ist (ein so genanntes „RDS mit vorwiegender Obstipation“ [RDS-O])
- wenn Sie einen Darmverschluss haben oder haben könnten
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Konzentration von Eluxadolin im Blut erhöhen können (so genannte OATP1B1-Inhibitoren, z. B. Ciclosporin).

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der obigen Fälle auf Sie zutrifft.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Brechen Sie die Einnahme von Truberzi ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eines der folgenden Ereignisse bei Ihnen auftritt:

- neu auftretende oder sich verschlimmernde Bauchschmerzen, mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen
  - Die Schmerzen können kurz nach Beginn der Behandlung mit Truberzi einsetzen. Es können Schmerzen in der rechten Bauchseite oder im Oberbauch, direkt unterhalb der Rippen, auftreten. Die Schmerzen können bis in den Rücken oder die Schulter ausstrahlen.
  - Diese Symptome treten gelegentlich auf und können auf Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder den Gallenwegen hinweisen (d. h. eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse oder ein Krampf des Oddi-Sphinkters)
    - Wenn Sie übermäßig viel Alkohol konsumieren, kann das Risiko für Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder den Gallenwegen bei Ihnen erhöht sein
    - Der Krampf des Oddi-Sphinkters klingt normalerweise ab, wenn Truberzi abgesetzt wird.
- Verstopfung, die länger als 4 Tage anhält.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt darüber,

- wieviel Alkohol Sie trinken (z. B. die Anzahl der täglich konsumierten Getränke)
- ob bei Ihnen Wirkungen wie Schwindelgefühl und Schläfrigkeit auftreten.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie 65 Jahre alt oder älter sind, da bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen besteht (siehe Abschnitt 4).

### **Kinder und Jugendliche**

Truberzi darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da über die Anwendung in dieser Altersgruppe keine Informationen vorliegen.

### **Einnahme von Truberzi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Vermeiden Sie die häufige Einnahme von Loperamid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall), wenn Sie Truberzi einnehmen, denn dadurch könnte das Verstopfungsrisiko erhöht werden. Vermeiden Sie die Einnahme von Truberzi zusammen mit anderen Arzneimitteln, die Verstopfung verursachen können, wie etwa Opioide (z. B. Fentanyl [zur Behandlung von Schmerzen]) oder Anticholinergika (z. B. Atropin [unter anderem zur Behandlung von Herzerkrankungen]).

Die Blutspiegel von Truberzi können durch einige Arzneimittel erhöht werden. Dazu gehören:

- Ciclosporin (ein Immunsuppressivum zur Verminderung von Entzündungen)
- Gemfibrozil (zur Senkung der Blutfettwerte)
- Atazanavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir (antiretrovirale Arzneimittel zur Behandlung von HIV)

- Rifampicin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen).  
Nehmen Sie Truberzi nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln ein.

Truberzi kann die Blutspiegel einiger Arzneimittel erhöhen. Dazu gehören:

- Rosuvastatin (ein Statin zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten und zur Vorbeugung von Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems)
- Valsartan und Olmesartan (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Erythromycin (zur Behandlung von Infektionen)
- Midazolam (ein Arzneimittel zur Sedierung, z. B. vor endoskopischen Verfahren)
- Nifedipin (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Alfentanil, Fentanyl (Opioidanalgetika zur Behandlung von Schmerzen)
- Dihydroergotamin, Ergotamin (zur Behandlung von Migräne)
- Pimozid (zur Behandlung von psychischen Störungen)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva zur Regulierung der Immunreaktion).

Wenn irgendetwas davon auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Truberzi einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Truberzi nicht eingenommen werden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Truberzi Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Wenn Sie Truberzi einnehmen, können jedoch Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit oder Schwindelgefühl auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, solange Sie nicht wissen, wie es auf Sie wirkt.

## **3. Wie ist Truberzi einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 100-mg-Tablette zweimal täglich.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis von einer 75-mg-Tablette zweimal täglich, wenn Sie:

- 65 Jahre oder älter sind
- die 100-mg-Dosis nicht vertragen

Die Tabletten sollten morgens und abends zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Truberzi eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ärztliche Notfallbehandlung, wenn Sie eine größere Menge von Truberzi eingenommen haben, als Sie sollten.

### **Wenn Sie die Einnahme von Truberzi vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein und setzen Sie dieses Schema fort.

### **Wenn Sie die Einnahme von Truberzi abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Truberzi nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben, denn Ihre Symptome könnten sich verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.**

Brechen Sie die Einnahme von Truberzi ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn während der Behandlung mit Truberzi Bauchschmerzen mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen neu auftreten oder sich verschlimmern. Diese Symptome treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) und können auf Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder den Gallenwegen hinweisen (d. h. eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse oder ein Krampf des Oddi-Sphinkters).

##### **Weitere mögliche Nebenwirkungen**

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindelgefühl
- Schläfrigkeit
- Verstopfung (Obstipation)
- Übelkeit (Nausea)
- Bauchschmerzen
- Erbrechen (Vomitus)
- Blähungen (Flatulenz)
- Blähungsgefühl
- Sodbrennen oder Saurereflux
- Ausschlag
- auffällige Blutwerte (bestimmte Leberenzymwerte erhöht).

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

#### **5. Wie ist Truberzi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Truberzi enthält**

- Der Wirkstoff ist: Eluxadolin. Jede Tablette enthält 75 mg Eluxadolin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E 460), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Crospovidon Typ B (E 1202), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421) und Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 572).  
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521), Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

### **Wie Truberzi aussieht und Inhalt der Packung**

Die Filmtabletten sind blassgelb bis hellbraun in veränderter Kapselform und haben die Prägung „FX75“ auf einer Seite.

Die Tabletten sind in PCTFE-/PVC-/Al-Blisterpackungen verpackt. Packungsgrößen: 28 oder 56 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Aptalis Pharma SAS  
5/6 Place de l'Iris, La Défense 5  
92400 Courbevoie  
Frankreich

### **Hersteller**

Warner Chilcott Deutschland GmbH  
Dr.-Otto-Röhm-Straße 2-4  
64331 Weiterstadt  
Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Truberzi 100 mg Filmtabletten Eluxadolin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Truberzi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Truberzi beachten?
3. Wie ist Truberzi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Truberzi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Truberzi und wofür wird es angewendet?

Truberzi ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Eluxadolin enthält. Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) mit Durchfall (RDS-D) angewendet.

RDS ist eine häufige Darmerkrankung. Die Hauptsymptome des RDS-D sind:

- Bauchschmerzen
- Bauchbeschwerden
- Durchfall
- Stuhldrang.

Truberzi wirkt an der Darmschleimhaut, um die normale Darmfunktion wiederherzustellen und Schmerzgefühl und Beschwerden bei RDS-D-Patienten auszuschalten.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Truberzi beachten?

**Truberzi darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Eluxadolin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) haben oder früher hatten
- wenn Sie von Geburt an keine Gallenblase haben oder Ihre Gallenblase operativ entfernt wurde
- wenn Sie Probleme mit Alkoholmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit haben oder früher hatten, oder wenn Sie übermäßig viel Alkohol konsumieren
- wenn Sie eine Blockierung der Gallenblase, der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse haben oder früher hatten

- wenn Sie eine Erkrankung oder Funktionsstörung des Oddi-Sphinkters (ein kleiner runder Muskel im Oberbauch, der den Fluss der Gallen- und Bauchspeicheldrüsenflüssigkeit in die oberen Darmabschnitte reguliert) haben oder früher hatten
- wenn Sie eine Lebererkrankung mit eingeschränkter Leberfunktion haben
- wenn Sie eine Zeit lang Verstopfung hatten oder wenn Verstopfung das Hauptsymptom Ihres RDS ist (ein so genanntes „RDS mit vorwiegender Obstipation“ [RDS-O])
- wenn Sie einen Darmverschluss haben oder haben könnten
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Konzentration von Eluxadolin im Blut erhöhen können (so genannte OATP1B1-Inhibitoren, z. B. Ciclosporin).

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der obigen Fälle auf Sie zutrifft.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Brechen Sie die Einnahme von Truberzi ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eines der folgenden Ereignisse bei Ihnen auftritt:

- neu auftretende oder sich verschlimmernde Bauchschmerzen, mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen
  - Die Schmerzen können kurz nach Beginn der Behandlung mit Truberzi einsetzen. Es können Schmerzen in der rechten Bauchseite oder im Oberbauch, direkt unterhalb der Rippen, auftreten. Die Schmerzen können bis in den Rücken oder die Schulter ausstrahlen.
  - Diese Symptome treten gelegentlich auf und können auf Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder den Gallenwegen hinweisen (d. h. eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse oder ein Krampf des Oddi-Sphinkters)
    - Wenn Sie übermäßig viel Alkohol konsumieren, kann das Risiko für Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder den Gallenwegen bei Ihnen erhöht sein
    - Der Krampf des Oddi-Sphinkters klingt normalerweise ab, wenn Truberzi abgesetzt wird.
- Verstopfung, die länger als 4 Tage anhält.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt darüber,

- wieviel Alkohol Sie trinken (z. B. die Anzahl der täglich konsumierten Getränke)
- ob bei Ihnen Wirkungen wie Schwindelgefühl und Schläfrigkeit auftreten.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie 65 Jahre alt oder älter sind, da bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen besteht (siehe Abschnitt 4).

### **Kinder und Jugendliche**

Truberzi darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da über die Anwendung in dieser Altersgruppe keine Informationen vorliegen.

### **Einnahme von Truberzi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Vermeiden Sie die häufige Einnahme von Loperamid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall), wenn Sie Truberzi einnehmen, denn dadurch könnte das Verstopfungsrisiko erhöht werden. Vermeiden Sie die Einnahme von Truberzi zusammen mit anderen Arzneimitteln, die Verstopfung verursachen können, wie etwa Opioide (z. B. Fentanyl [zur Behandlung von Schmerzen]) oder Anticholinergika (z. B. Atropin [unter anderem zur Behandlung von Herzerkrankungen]).

Die Blutspiegel von Truberzi können durch einige Arzneimittel erhöht werden. Dazu gehören:

- Ciclosporin (ein Immunsuppressivum zur Verminderung von Entzündungen)
- Gemfibrozil (zur Senkung der Blutfettwerte)
- Atazanavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir (antiretrovirale Arzneimittel zur Behandlung von HIV)

- Rifampicin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen).  
Nehmen Sie Truberzi nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln ein.

Truberzi kann die Blutspiegel einiger Arzneimittel erhöhen. Dazu gehören:

- Rosuvastatin (ein Statin zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten und zur Vorbeugung von Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems)
- Valsartan und Olmesartan (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Erythromycin (zur Behandlung von Infektionen)
- Midazolam (ein Arzneimittel zur Sedierung, z. B. vor endoskopischen Verfahren)
- Nifedipin (zur Behandlung von Bluthochdruck)
- Alfentanil, Fentanyl (Opioidanalgetika zur Behandlung von Schmerzen)
- Dihydroergotamin, Ergotamin (zur Behandlung von Migräne)
- Pimozid (zur Behandlung von psychischen Störungen)
- Chinidin (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- Sirolimus, Tacrolimus (Immunsuppressiva zur Regulierung der Immunreaktion).

Wenn irgendetwas davon auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Truberzi einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Truberzi nicht eingenommen werden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Truberzi Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Wenn Sie Truberzi einnehmen, können jedoch Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit oder Schwindelgefühl auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnten. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, solange Sie nicht wissen, wie es auf Sie wirkt.

## **3. Wie ist Truberzi einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 100-mg-Tablette zweimal täglich.

Die Tabletten sollten morgens und abends zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Truberzi eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie Ihren Arzt oder begeben Sie sich in ärztliche Notfallbehandlung, wenn Sie eine größere Menge von Truberzi eingenommen haben, als Sie sollten.

### **Wenn Sie die Einnahme von Truberzi vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit ein und setzen Sie dieses Schema fort.

### **Wenn Sie die Einnahme von Truberzi abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Truberzi nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben, denn Ihre Symptome könnten sich verschlimmern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.**

Brechen Sie die Einnahme von Truberzi ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn während der Behandlung mit Truberzi Bauchschmerzen mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen neu auftreten oder sich verschlimmern. Diese Symptome treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) und können auf Probleme mit der Bauchspeicheldrüse oder den Gallenwegen hinweisen (d. h. eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse oder ein Krampf des Oddi-Sphinkters).

##### **Weitere mögliche Nebenwirkungen**

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwindelgefühl
- Schläfrigkeit
- Verstopfung (Obstipation)
- Übelkeit (Nausea)
- Bauchschmerzen
- Erbrechen (Vomitus)
- Blähungen (Flatulenz)
- Blähungsgefühl
- Sodbrennen oder Saurereflux
- Ausschlag
- auffällige Blutwerte (bestimmte Leberenzymwerte erhöht).

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Appendix V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

#### **5. Wie ist Truberzi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Truberzi enthält**

- Der Wirkstoff ist: Eluxadolin. Jede Tablette enthält 100 mg Eluxadolin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (E 460), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Crospovidon Typ B (E 1202), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421) und Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 572).  
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350 (E 1521), Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

### **Wie Truberzi aussieht und Inhalt der Packung**

Die Filmtabletten sind rosaorange- bis pfirsichfarben in veränderter Kapselform und haben die Prägung „FX100“ auf einer Seite.

Die Tabletten sind in PCTFE-/PVC-/Al-Blisterpackungen verpackt. Packungsgrößen: 28 oder 56 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Aptalis Pharma SAS  
5/6 Place de l'Iris, La Défense 5  
92400 Courbevoie  
Frankreich

### **Hersteller**

Warner Chilcott Deutschland GmbH  
Dr.-Otto-Röhm-Straße 2-4  
64331 Weiterstadt  
Deutschland

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.