

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Constella 290 micrograme capsule tari.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă tare.

Capsulă opacă de culoare albă până la aproape albă, alb-portocalie (18 mm x 6,35 mm) inscripționată cu „290” cu cerneală gri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Constella este indicat pentru tratamentul simptomatic al sindromului colonului iritabil cu constipație moderat până la sever (SCI-C) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de o capsulă (290 micrograme) o dată pe zi. Medicii trebuie să evalueze periodic necesitatea continuării tratamentului.

Eficacitatea linaclotidei a fost stabilită în studii dublu-oarbe, controlate cu placebo, pe durate de până la 6 luni. Dacă pacienții nu prezintă ameliorări ale simptomelor după 4 săptămâni de tratament, aceștia trebuie reexaminați, iar beneficiile și riscurile continuării tratamentului trebuie reconsiderate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală sau hepatică

Nu este necesară modificarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Cu toate că nu este necesară modificarea dozei la vârstnici, se recomandă monitorizarea cu atenție a tratamentului și reevaluarea periodică (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea linaclotidei la copii cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Constella nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Administrare orală. Capsula trebuie luată la cel puțin 30 minute înainte de masă (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la linaclotidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Pacienți cu obstrucție mecanică a tractului gastro-intestinal cunoscută sau suspectată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Constella trebuie utilizat după ce a fost eliminată posibilitatea existenței unor boli organice și a fost stabilit diagnosticul de SCI-C moderat până la sever (vezi pct. 5.1).

Pacienții trebuie să ia în considerare posibilitatea apariției diareei în timpul tratamentului. Aceștia trebuie instruiți să își informeze medicul dacă prezintă diaree severă sau prelungită (vezi pct. 4.8).

În cazul apariției diareei prelungite (de exemplu mai mult de 1 săptămână) sau severe, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu linaclotidă până la rezolvarea episodului diareic și trebuie cerut sfatul medicului. Se recomandă prudență suplimentară la pacienții care sunt predispuși la perturbări ale echilibrului hidric sau electrolitic (de exemplu vârstnici, pacienți cu afecțiuni cardiovasculare, diabet zaharat, hipertensiune arterială) și trebuie luat în considerare controlul electrolitic.

Linaclotida nu a fost studiată la pacienți cu afecțiuni inflamatorii cronice ale tractului intestinal, precum boala Crohn și colita ulcerativă; prin urmare, nu se recomandă utilizarea Constella la acești pacienți.

Vârstnici

Pentru pacienții vârstnici există date limitate (vezi pct. 5.1). Din cauza riscului diareic ridicat observat în studiile clinice (vezi pct. 4.8), trebuie acordată o atenție specială acestor pacienți și trebuie evaluat cu grijă și periodic raportul beneficiu-risc al tratamentului.

Copii și adolescenți

Constella nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece nu s-au efectuat studii pentru acest segment de pacienți. Deoarece receptorul GC-C este cunoscut ca fiind supraexprimat la vârste fragede, copiii sub 2 ani ar putea fi sensibili, în mod particular, la efectele linaclotidei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Linaclotida este rar detectată în plasmă în urma administrării dozelor clinice recomandate, iar studiile *in vitro* au demonstrat că linaclotida nu este nici substrat, nici inhibitor/inductor al sistemului de enzime al citocromului P450 și nu interacționează cu o serie de efluxuri comune și transportori de absorbție (vezi pct. 5.2).

Un studiu clinic privind interacțiunea cu alimente la subiecți sănătoși a evidențiat faptul că linaclotida nu poate fi detectată în plasmă nici după consumul de alimente, nici pe nemâncate, la doze terapeutice. Administrarea Constella după consumul de alimente a determinat scaune mai frecvente și mai moi, dar și evenimente adverse la nivel gastro-intestinal în comparație cu administrarea pe stomacul gol (vezi pct. 5.1). Capsula trebuie luată la 30 minute după masă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni, laxative sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește riscul de diaree.

În cazuri de diaree severă sau prelungită, poate fi afectată absorbția altor medicamente administrate pe cale orală. Eficiența contraceptivelor orale poate fi redusă și se recomandă utilizarea unei metode

contraceptive suplimentare în vederea prevenirii eșecului contracepției orale (vezi prescripțiile contraceptivelor orale). Se recomandă prudență la prescrierea medicamentelor cu absorbție la nivelul tractului intestinal, cu un index terapeutic îngust, precum levotiroxina, deoarece este posibil ca eficiența acestora să fie redusă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu exista suficiente date cu privire la utilizarea linaclotidei la gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea pe perioada sarcinii.

Alăptarea

Având în vedere că expunerea sistemică la linaclotidă este minimă, nu este probabilă excreția în laptele uman, cu toate că aceasta nu a fost evaluată. Cu toate că la doze terapeutice nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, în absența datelor la om, utilizarea în timpul alăptării nu este recomandată.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra funcției de reproducere la bărbați sau la femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Constella nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Linaclotida a fost administrată pe cale orală la 1166 pacienți cu SCI-C, în cadrul unor studii clinice controlate. Dintre acești pacienți, 892 au primit linaclotidă în doza recomandată de 290 micrograme pe zi. Expunerea totală în planul de dezvoltare clinică a depășit 1500 de pacient-an. Cea mai des raportată reacție adversă asociată cu tratamentul cu Constella a fost diareea, în special ușoară până la moderată în intensitate, care a apărut la mai puțin de 20% din pacienți. În cazuri rare și mai grave, aceasta poate, drept consecință, să conducă la apariția deshidratării, hipopotasemiei, scăderii bicarbonatului din sânge, amețelilor și hipotensiunii arteriale ortostatice.

Alte reacții adverse frecvente (>1%) au fost durere abdominală, distensie abdominală și flatulență.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studii clinice controlate la doza recomandată de 290 micrograme pe zi, cu frecvențe definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Gastroenterită virală			
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Dureri abdominale Flatulență Distensie abdominală	Incontinență fecală Defecație de urgență		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					Erupții cutanate
Tulburări metabolice și de nutriție			Hipotasemie Deshidratare Scăderea apetitului		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală			
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială ortostatică		
Investigații diagnostice				Scădere a bicarbonatului din sânge	

Descrierea altor reacții adverse selectate

Diareea este cea mai frecventă reacție adversă și este cauzată de acțiunea farmacologică a substanței active. În cadrul unor studii clinice, 2% din pacienții tratați au experimentat diaree severă, iar 5% din pacienți au întrerupt tratamentul din cauza diareii.

Majoritatea cazurilor raportate de diaree au fost ușoare (43%) până la moderate (47%); 2% din pacienții tratați au prezentat diaree severă. Aproximativ jumătate din episoadele diareice au început în prima săptămână de tratament.

În ceea ce privește durata diareii, s-a raportat o durată de peste 28 de zile la 21% din pacienții cu diaree; aproximativ o treime din cauzele acesteia au fost rezolvate în 7 zile.

Cinci procente din pacienți au întrerupt tratamentul din cauza diareii în cadrul studiilor clinice. La pacienții la care diareea a dus la întreruperea tratamentului, problema s-a rezolvat după câteva zile de la întreruperea tratamentului.

Pacienții vârstnici (>65 ani), hipertensivi și diabetici au raportat diaree mai frecvent comparativ cu populația de pacienți cu SCI-C globală inclusă în studiile clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina simptome cauzate de o exagerare a efectelor farmacodinamice cunoscute ale medicamentului, în principal diareea. Într-un studiu pe voluntari sănătoși care au primit o singură doză de 2897 micrograme (până la 10 ori x doza terapeutică recomandată) profilul de siguranță la acești subiecți a fost în concordanță cu cel general al grupelor de pacienți, diareea fiind cea mai frecvent raportată reacție adversă. O supradoză poate duce la simptome rezultate din exagerarea efectelor farmacodinamice cunoscute ale medicamentului, în special diaree.

În cazul unei supradoze, pacientul trebuie tratat simptomatic și este necesară luarea unor măsuri de precauție.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul constipației, codul ATC: A06AX04

Mecanism de acțiune

Linaclotida este un agonist al receptorilor guanilat-ciclazei-C (GC-C) cu activități analgezice viscerale și secretorii.

Linaclotida este o peptidă sintetică amino-14 asociată structural cu familia peptidei guanilin endogenă. Atât linaclotida, cât și metabolitul său activ se fixează de receptorul GC-C, pe suprafața luminală a epiteliului intestinal. Prin acțiunea sa la nivelul GC-C, s-a demonstrat că linaclotida reduce durerea viscerală și crește tranzitul GI la animale și tranzitul la nivelul colonului la om. Activarea GC-C determină o concentrație mărită de guanozin monofosfat ciclic (cGMP), atât extracelular, cât și intracelular. cGMP extracelular scade activitatea durere-fibră, reducând durerea viscerală la animale. cGMP intracelular determină secreția de clor și bicarbonat în lumenul intestinal, prin activarea regulatorului transmembranar al fibrozei chistice (CFTR), fapt ce conduce la creșterea cantității de fluid intestinal și tranzit accelerat.

Efecte farmacodinamice

În cadrul unui studiu încrucișat privind interacțiunea alimentelor, 18 subiecți sănătoși au primit Constella 290 micrograme timp de 7 zile, după ce au consumat mâncare sau pe nemâncate. Administrarea Constella imediat după un mic dejun bogat în grăsimi a avut ca rezultat scaune mai dese și mai moi, dar și reacții adverse la nivel gastro-intestinal, comparativ cu administrarea pe stomacul gol.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea linaclotideia fost stabilită în două studii randomizate, dublu-oarbe, controlate cu placebo, de fază 3, la pacienți cu SCI-C. În cadrul unui studiu clinic (studiul 1), 802 pacienți au fost tratați cu Constella 290 micrograme sau placebo, o dată pe zi, timp de 26 săptămâni. În cel de-al doilea studiu clinic (studiul 2), 800 pacienți au fost tratați timp de 12 săptămâni, iar apoi re-randomizați pentru o perioadă suplimentară de 4 săptămâni. În timpul perioadei inițiale pre-tratament de 2 săptămâni, pacienții au prezentat o valoare medie de durere abdominală de 5,6 (pe o scală de la 0 la 10), cu 2,2% zile fără dureri abdominale, o valoare medie de balonare de 6,6 (pe o scală de la 0 la 10) și o medie de 1,8 mișcări intestinale spontane (MIS)/săptămână.

Caracteristicile grupelor de pacienți incluse în studiile clinice de Fază 3 au fost următoarele: vârsta medie de 43,9 ani [interval 18-87 ani cu 5,3% \geq 65 ani], 90,1% femei. Toți pacienții au îndeplinit criteriul Roma II pentru SCI-C și au trebuit să raporteze o valoare medie a durerii abdominale de \geq 3 pe o scală numerică de la 0 la 10 (criterii ce corespund unui grup de pacienți cu SCI moderat până la sever), $<$ 3 mișcări intestinale complete spontane și \leq 5 MIS pe săptămână în timpul perioadei inițiale de 2 săptămâni.

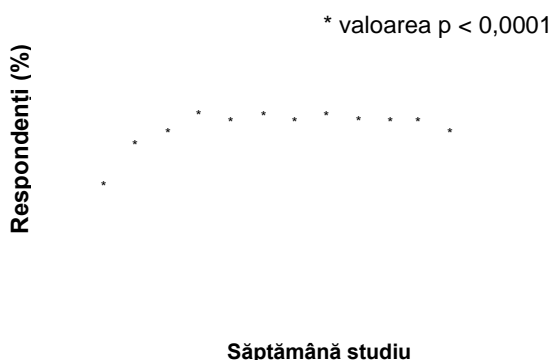
Criteriile de evaluare finale co-principale din ambele studii clinice au reprezentat o valoare de 12 săptămâni pentru rata de calmare a SCI a respondentului și de 12 săptămâni pentru rata de calmare a durerii/disconfortului abdominal a respondentului. Un respondent cu grad de calmare a SCI este un pacient ale cărui simptome s-au ameliorat complet în cel puțin 50% din perioada de tratament; un respondent la durere/disconfort abdominal este un pacient care a înregistrat o ameliorare de 30% sau mai mare de cel puțin 50% din perioada de tratament.

La 12 săptămâni, studiul 1 indică faptul că 39% din pacienți care au fost tratați cu linaclotidă, în comparație cu 17% din pacienți tratați cu placebo, au evidențiat un răspuns la gradul de ameliorare al SCI ($p < 0,0001$), iar 54% din pacienții tratați cu linaclotidă, în comparație cu 39% din pacienții tratați cu placebo, au evidențiat un răspuns la durerea/disconfortul abdominal ($p < 0,0001$). Studiul 2 indică faptul că 37% din pacienți care au fost tratați cu linaclotidă, în comparație cu 19% din pacienți tratați cu placebo, au evidențiat un răspuns la gradul de ameliorare al SCI ($p < 0,0001$), iar 55% din pacienții tratați cu linaclotidă, în comparație cu 42% din pacienții tratați cu placebo, au evidențiat un răspuns la durerea/disconfortul abdominal ($p < 0,0002$).

La 26 săptămâni, studiul 1 indică faptul că 37% și 54% din pacienții tratați cu linaclotidă, comparativ cu 17% și 36% din pacienții tratați cu placebo, au evidențiat un răspuns la gradul de ameliorare al SCI ($p < 0,0001$) și respectiv durerea/disconfortul abdominal ($p < 0,0001$).

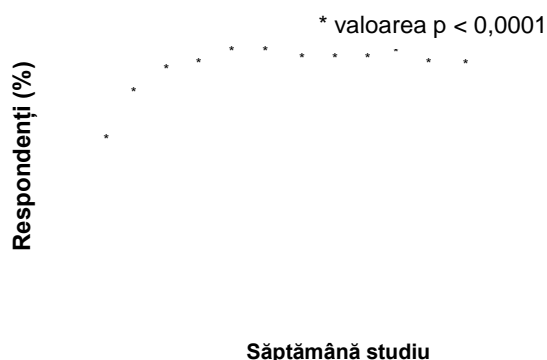
În ambele studii, ameliorările s-au observat până în săptămâna 1 și au fost menținute pe întreaga perioadă de tratament (Figurile 1 și 2). Nu s-a evidențiat niciun efect de recul la linaclotidă dacă tratamentul a fost întrerupt după 3 luni de tratament continuu.

Fig. 1 IBS Gradul de ameliorare a respondentului



Studii clinice de eficacitate de fază III, cumulate (Studiile 1 și 2).
Abordare OC (Grupa de pacienți ITT)

Fig. 2 Durerea abdominală/Disconfortul abdominal al respondentului



Studii clinice de eficacitate de fază III, cumulate (Studiile 1 și 2).
Abordare OC (Grupa de pacienți ITT)

Alte semne și simptome ale SCI-C inclusiv balonare, frecvența mișcării spontane complete a intestinului (MISC), încordare, consistența scaunului, s-au ameliorat la pacienții tratați cu linaclotidă față de pacienții tratați cu placebo ($p < 0,0001$), conform următorului tabel. Aceste efecte au fost prezente la 1 săptămână după și susținut pe parcursul întregii perioade de tratament.

Efectul Constella asupra simptomelor SCI-C în timpul primelor 12 săptămâni de tratament în studiul clinic de eficacitate de fază 3, globale (Studiile 1 și 2).

Principali parametri secundari de eficiență	Placebo (N =797)			Linaclotidă (N =805)			Diferență medie LS
	Valoarea inițială Medie	12 săptămâni Medie	Modificare comparativ cu valoarea inițială Medie	Valoarea inițială Medie	12 săptămâni Medie	Modificare comparativ cu valoarea inițială Medie	
Balonare (11 puncte NRS)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
MISC/săptămână	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Consistența scaunului (Scor BSFS)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Încordare (5 puncte pe scala ordinală)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

*p<0,0001, Linaclotidă față de placebo. LS: Metoda erorii celor mai mici pătrate

MISC: Mișcare spontană a intestinului completă

Tratamentul cu linaclotidă a condus, de asemenea, la ameliorări semnificative ale valorii Calității vieții validate și specifice bolii (SCI-CV; p<0,0001), și EuroQoL (p = 0,001). Răspunsul semnificativ din punct de vedere clinic al SCI-CV general (> 14 puncte diferență) a fost atins la 54% din pacienții tratați cu linaclotidă față de 39% din pacienții tratați cu placebo.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Constella la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți care prezintă constipație funcțională. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Absorbție

În general, linaclotida poate fi detectată la concentrații minime în plasmă în urma dozelor orale terapeutice și prin urmare nu se pot calcula parametrii farmacinetici standard.

În urma unei singure doze de până la 966 micrograme și a unor doze multiple de până la 290 micrograme de linaclotidă, nu s-au detectat în plasmă nivele ale compusului principal sau al metabolitului activ (des-tirozină). După administrarea a 2897 micrograme în ziua 8, urmată de un ciclu de 7 zile de 290 micrograme/zi, linaclotida a fost detectată la doar 2 din 18 subiecți la concentrații cu puțin sub limita inferioară de cuantificare de 0,2 ng/ml (concentrații între 0,212 și 0,735 ng/ml). În cele două studii de fază 3, pivot, în care pacienții au primit 290 micrograme de linaclotidă o dată pe zi, linaclotida a fost detectată doar la 2 din 162 pacienți, la aproximativ 2 ore după doza inițială de linaclotidă (concentrațiile au fost între 0,241 ng/ml și 0,239 ng/ml) și la niciunul dintre cei 162 de pacienți după 4 săptămâni de tratament. Metabolitul activ nu a fost detectat la niciunul dintre cei 162 de pacienți, în niciun moment.

Distribuție

Deoarece linaclotida poate fi rar detectată în plasmă în urma dozelor terapeutice, nu au fost efectuate studii standard privind distribuția. Se preconizează că linaclotida este distribuită neglijabil și nu sistematic.

Metabolizare

Linaclotida este metabolizată la nivel local în tractul gastro-intestinal în metabolitul său primar activ, des-tirozina. Atât linaclotida, cât și metabolitul activ des-tirozina sunt reduse și proteolizate enzimatic în tractul gastro-intestinal în peptide mai mici și aminoacizi produși pe cale naturală.

Activitatea inhibitorie potențială a linaclotidei și a metabolitului său activ primar MM-419447 asupra transportorilor de eflux umani BCRP, MRP2, MRP3 și MRP4 și transportorilor umani de absorbție OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 și OCTN1 a fost investigată *in vitro*. Rezultatul acestui studiu a evidențiat faptul că nicio peptidă nu este un inhibitor al efluxului comun și al transportorilor de absorbție studiați la concentrații clinice relevante.

Efectul linaclotidei și a metaboliților săi de inhibare a enzimelor intestinale comune (CYP2C9 și CYP3A4) și enzimelor renale (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4) sau de inducere a enzimelor renale (CYP1A2, 2B6, și 3A4/5) a fost investigat *in vitro*. Rezultatele acestor studii au evidențiat faptul că linaclotida și metabolitul des-tirozină nu sunt inhibitori sau inductori ai sistemului de enzime ai citocromului P450.

Eliminare

În urma unei doze unice de 2897 micrograme linaclotidă în ziua 8, după un ciclu de 7 zile de 290 micrograme/zi la 18 subiecți sănătoși, aproximativ 3 până la 5% din doză a fost recuperată din fecale, fiind practic în întregime metabolitul activ des-tirozina.

Vârstă și sex

Nu s-au efectuat studii clinice care să determine impactul vârstei și sexului asupra efectelor farmacocinetice clinice ale linaclotidei, deoarece aceasta este rar detectabilă în plasmă. Nu se preconizează niciun impact al sexului pentru dozare. Pentru informații referitoare la vârstă, vezi pct. 4.2., 4.4 și 4.8.

Pacienți cu insuficiență renală

Constella nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Linaclotida este rar detectabilă în plasmă, prin urmare nu se preconizează ca insuficiența renală să afecteze clearance-ul compusului principal sau al metabolitului acestuia.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Constella nu a fost studiat la pacienți cu afecțiuni hepatice. Linaclotida este rar detectabilă în plasmă și nu este metabolizată de enzimele citocromului P450 din ficat, prin urmare nu se preconizează ca insuficiența hepatică să afecteze clearance-ul medicamentului principal sau al metabolitului acestuia.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Clorură de calciu dihidrat

Leucină

Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid galben de fier (E172)

Cerneală capsulă

Shellac

Propilen glicol

Soluție de amoniac, concentrată

Hidroxid de potasiu

Dioxid de titan (E171)

Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat: 3 ani.

După deschiderea flaconului, capsulele de linaclohidă trebuie utilizate în termen de 18 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Păstrați flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

Flaconul conține una sau mai multe recipiente sigilate ce conțin silicagel, pentru a menține capsulele uscate. Nu scoateți aceste recipiente din flacon.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă albă, de înaltă densitate (PEÎD) cu sigiliu de siguranță și protecție și capac de siguranță pentru copii, plus una sau mai multe recipiente desicante ce conțin silicagel.

Mărimi ambalaj: 10, 28, 60 și 90 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona

Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/801/001

EU/1/12/801/002

EU/1/12/801/003

EU/1/12/801/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 noiembrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593

08740 Sant Andreu de la Barca

Barcelona

Spania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului

RPAS-uri

Ciclul RPAS al medicamentului trebuie să urmeze cerințele standard, cu excepția cazului în care CHMP decide altfel.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **OBLIGAȚIA PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Constella 290 micrograme capsule tari
Linaclotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă tare.
10 capsule
28 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După deschiderea flaconului, capsulele trebuie utilizate în interval de 18 săptămâni

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
Păstrați flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/801/001 10 capsule
EU/1/12/801/002 28 capsule
EU/1/12/801/003 60 capsule
EU/1/12/801/004 90 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

constella 290 mcg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON HDPE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Constella 290 micrograme capsule tari
Linaclotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă tare.

10 capsule

28 capsule

60 capsule

90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
Păstrați flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E- 08022 Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/801/001 10 capsule
EU/1/12/801/002 28 capsule
EU/1/12/801/003 60 capsule
EU/1/12/801/004 90 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Constella 290 micrograme capsule tari Linaclotidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Constella și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Constella
3. Cum să luați Constella
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Constella
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Constella și pentru ce se utilizează

Pentru ce se utilizează Constella

Constella conține substanța activă linaclotidă. Aceasta este utilizată în tratamentul simptomelor sindromului colonului iritabil (denumit adesea doar „SCI”) moderat până la sever, cu constipație, la pacienți adulți.

SCI este o afecțiune comună a intestinului. Simptomele principale ale SCI cu constipație includ:

- durere abdominală și de stomac,
- senzație de balonare,
- scaune (materii fecale) rare, tari, mici sau sub formă de cocoloașe

Aceste simptome pot varia de la persoană la persoană.

Cum funcționează Constella

Constella acționează la nivel local în intestinul dumneavoastră, ajutându-vă să simțiți mai puțină durere și mai puțină balonare și la restabilirea funcționării normale a intestinului dumneavoastră. Nu este absorbit în organismul dumneavoastră, însă se atașează la receptorul numit guanilat-ciclază-C de pe suprafața intestinului dumneavoastră. Acționând asupra acestui receptor, blochează senzația de durere și permite lichidului să treacă din corp în intestin, făcând scaunele mai moi și accelerând mișcarea intestinală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Constella

Nu luați Constella

- dacă sunteți alergic la linaclotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).
- dacă dumneavoastră sau medicul dumneavoastră știți/știe că aveți un blocaj la nivelul stomacului sau intestinului.

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră v-a prescris acest medicament după ce a exclus alte boli, în special intestinale, și a ajuns la concluzia că suferiți de SCI cu constipație. Având în vedere că celelalte boli pot avea aceleași simptome ca SCI, este important să comunicați imediat medicului dumneavoastră orice modificare sau iregularitate a simptomelor.

Dacă prezentați diaree severă sau prelungită (scaune apoase frecvente timp de 7 zile sau mai mult), vă rugăm să întrerupeți tratamentul cu Constella și să vă adresați medicului (vezi pct. 4). Asigurați-vă că beți multe lichide pentru a înlocui apa și electroliții precum potasiul pierduți prin diaree.

Fiți mai precauți dacă aveți peste 65 de ani, deoarece există un risc mai mare să suferiți de diaree.

Fiți de asemenea mai precauți dacă prezentați diaree acută sau prelungită plus o boală suplimentară precum hipertensiunea arterială, aveți antecedente de afecțiuni ale inimii și ale vaselor de sânge (de exemplu antecedente de atac de cord) sau diabet zaharat.

Consultați medicul dacă suferiți de boli inflamatorii ale intestinului, precum boala Crohn sau colita ulcerativă, deoarece utilizarea Constella nu este recomandată la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților sub 18 ani deoarece nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Constella la acest grup de vârstă.

Constella împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

- Este posibil ca unele medicamente să nu fie la fel de eficiente dacă suferiți de diaree acută sau prelungită, precum:
 - Contraceptive orale. Dacă prezentați diaree foarte severă, este posibil ca pilula contraceptivă să nu funcționeze, recomandându-se așadar o metodă contraceptivă suplimentară. Consultați instrucțiunile din prospectul pilulei contraceptive pe care o luați.
 - Medicamente care necesită o dozare atentă și exactă, precum levotiroxina (un hormon pentru tratarea funcționării reduse a glandei tiroide).
- Unele medicamente pot crește riscul de diaree dacă sunt administrate împreună cu Constella, precum:
 - Medicamentele utilizate pentru tratarea ulcerelor stomacului sau producerii excesive de acid, denumiți Inhibitori ai pompei de protoni.
 - Medicamente pentru tratarea durerii și inflamației, denumite antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
 - Laxative.

Constella împreună cu alimente

Constella produce mișcări intestinale mai frecvente și diaree (scaune mai moi) atunci când este administrat împreună cu alimente decât dacă este administrat pe stomacul gol (vezi pct. 3).

Sarcina și alăptarea

Sunt disponibile informații limitate privind efectele Constella la femei gravide.

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau planificați să rămâneți gravidă, cu excepția cazurilor în care vă este recomandat de medic.

Dacă alăptați, nu luați Constella decât la recomandarea medicului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Constella nu vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Constella

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o capsulă administrată o dată pe zi. Capsula trebuie luată cu cel puțin 30 minute înainte de masă.

Dacă luați mai mult Constella decât trebuie

Cel mai probabil efect al supradozajului cu Constella este diareea. Dacă ați luat mai mult decât trebuie din acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Constella

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză la ora programată și continuați programul normal de administrare.

Dacă încetați să luați Constella

Înainte de întreruperea tratamentului, este recomandabil să vă adresați medicului. Totuși, tratamentul cu Constella poate fi întrerupt oricând în siguranță.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Diaree

Diareea este în mod normal de scurtă durată; totuși, dacă prezentați diaree severă sau prelungită (scaune frecvente sau apoase timp de 7 zile sau mai mult) și aveți senzație de leșin sau amețeală, încetați să luați Constella și adresați-vă medicului.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Durere abdominală și de stomac
- Senzație de balonare
- Flatulență
- Infecție gastro-intestinală (gastroenterită virală)
- Amețeală

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Imposibilitatea de a controla scaunele (incontinență fecală)
- Scaune urgente
- Amețeală la ridicarea bruscă în picioare
- Deshidratare
- Nivel scăzut al potasiului în sânge
- Apetit alimentar scăzut

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Scădere a bicarbonatului din sânge

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- Erupții pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Constella

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După deschiderea flaconului, capsulele trebuie utilizate în interval de 18 săptămâni.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. Păstrați flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate.

Atenție: Flaconul conține una sau mai multe recipiente sigilate ce conțin silicagel, pentru a menține capsulele uscate. Nu scoateți aceste recipiente din flacon. Nu le înghițiți.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne de deteriorare a flaconului sau orice modificare în aspectul capsulelor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Constella

- Substanța activă este linaclotida. Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme.
- Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, hipromeloză, clorură de calciu dihidrat și leucină.

Învelișul capsulei: oxid roșu de fier (E172), dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172) și gelatină.

Cerneală capsulă: shellac, propilen glicol, soluție de amoniac concentrată, hidroxid de potasiu, dioxid de titan (E171), oxid negru de fier (E172).

Cum arată Constella și conținutul ambalajului

Capsulele de Constella sunt capsule tari de culoare albă până la aproape alb-portocalie, inscripționate cu „290” cu cerneală gri.

Acestea sunt ambalate într-un flacon alb din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sigiliu de siguranță și protecție și capac de siguranță pentru copii, plus una sau mai multe recipiente desicante ce conțin silicagel.

Fiecare flacon conține 10, 28, 60 sau 90 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spania
Tel: +34 93 291 30 00

Fabricantul

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. Nacional II, Km. 593,
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

Almirall N.V., Medialaan 32 B 4
B-1800 Vilvoorde
België/ Belgique/ Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 257 26 63

България/ Česká republika/ Eesti/ Ελλάδα/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika

Almirall, S.A., Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Испания/ Španělsko/ Hispaania/ Ισπανία/ España/ Španjolska/ Ισπανία/ Spānija/ Ispanija/
Spanyolország/ Španja/ Spania/ Španija/ Španielsko

Тел./ Tel/ Τηλ: +34 93 291 30 00

Tel (Česká republika / Slovenská republika): +420 244 403 003

Danmark/ Norge/ Suomi/Finland/ Sverige

Almirall ApS, Strandvejen 102 B

DK-2900 Hellerup

Danmark/ Tanska

Tlf/ Puh/Tel: +45 70 25 75 75

Deutschland

Almirall Hermal GmbH, Scholtzstrasse 3

D-21465 Reinbek

Tel.: +49 (040) 72704-0

France

Almirall SAS, 1, boulevard Victor

F-75015 Paris

Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

Ireland/ United Kingdom

Almirall Limited, 1 The Square, Stockley Park, Uxbridge, Middlesex, UB11 1TD

United Kingdom

Tel: +44 (0) 207 160 2500

Ísland

Vistor hf., Hörgatúni 2

IS-210 Garðabær

Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Via Messina 38, Torre C

I-20154 Milano

Tel.: +39 02 346181

Nederland

Almirall B.V., Papendorpseweg 100

NL-3528 BJ Utrecht

Tel: +31 (0)307991155

Österreich

Almirall GmbH, Breitenfurter Straße 113

AT-1120 Wien

Tel.: +43 (0)1/595 39 60

Polska

Almirall Sp.z o. o.

ul. Pileckiego 63

PL-02-781 Warszawa

Tel.: +48 22 330 02 57

Fax: +48 22 313 01 57

Portugal

Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda. , Rua do Central Park, Edifício 3, n° 6, 4° B

P-2795-242 Linda-a-Velha

Tel.: +351 21 415 57 50

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Web al Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu>.