

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Constella 290 micrograme capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

Capsulă opacă de culoare albă până la aproape 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, de intensitate moderată până la severă (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-orb, 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

##### *Pacienți cu 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 Constella la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

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

#### Mod de administrare

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

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă 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 și hemoragiei la nivelul tractului digestiv inferior în timpul tratamentului. Aceștia trebuie instruiți să își informeze medicul dacă prezintă diaree severă sau prelungită ori hemoragie la nivelul tractului digestiv inferior (vezi pct. 4.8). În cazul apariției diareei prelungite (de exemplu mai mult de 1 săptămână) sau severe, trebuie cerut sfatul medicului și trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu linaclotidă până la rezolvarea episodului diareic. Se recomandă prudență suplimentară la pacienții care sunt predispuși la perturbări ale echilibrului hidric sau electrolitic (de exemplu vârstnici, pacienți cu afecțiuni cardiovasculare (CV), diabet zaharat, hipertensiune arterială) și trebuie luat în considerare controlul electrolitic.

Au fost raportate cazuri de perforație intestinală după utilizarea linaclotidei la pacienți cu afecțiuni care pot fi asociate cu slăbiciunea localizată sau difuză a peretelui intestinal. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală imediată în caz de dureri abdominale severe, persistente sau care se agravează; dacă apar aceste simptome, tratamentul cu linaclotidă trebuie întrerupt.

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.

### 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 în condiții de repaus alimentar, la doze terapeutice. Administrarea Constella după consumul de alimente a determinat scaune mai frecvente și mai moi, precum și mai multe evenimente adverse la nivel gastro-intestinal în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.1). Capsula trebuie luată cu 30 minute înainte de masă (vezi pct. 4.2).

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni, laxative sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) poate crește riscul de diaree. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a Constella cu aceste medicamente.

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 există 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 Constella pe perioada sarcinii.

##### Alăptarea

După administrarea orală, Constella este absorbit în cantități minime. În cadrul unui studiu privind alăptarea, bazat exclusiv pe laptele provenit de la un eșantion de șapte femei care alăptau și care utilizau deja linaclotida în scop terapeutic, nici linaclotida și nici metabolitul activ al acesteia nu au fost detectate în lapte. Prin urmare, nu se anticipează ca alăptarea să aibă drept rezultat expunerea copilului la linaclotidă, iar Constella poate fi utilizat în timpul alăptării.

Nu au fost studiate efectele linaclotidei sau ale metabolitului acesteia asupra producerii de lapte în cazul femeilor care alăptau.

##### 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 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 și în experiența de după punerea pe piață (Tabelul 1) 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).

**Tabelul 1 Reacții adverse raportate în studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață la doza recomandată de 290 micrograme pe zi**

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Infecții și infestări		Gastroenterită virală			
Tulburări metabolice și de nutriție			Hipopotasemie Deshidratare Scădere a apetitului alimentar		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeală			
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială ortostatică		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Dureri abdominale Flatulență Distensie abdominală	Incontinență fecală Defecație de urgență Hemoragie la nivelul tractului digestiv inferior, inclusiv hemoragie hemoroidală și rectală Greață Vărsături	Perforație gastro-intestinală	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Urticarie		Erupții cutanate
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 diareei.

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.

Diareea s-a rezolvat în termen de șapte zile la aproximativ o treime dintre pacienți; totuși, un număr de 80 de pacienți (50%) au prezentat diaree cu o durată mai mare de 28 de zile (reprezentând 9,9% din totalul pacienților tratați cu linaclohidă).

Cinci procente din pacienți au întrerupt tratamentul din cauza diareei 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**, astfel 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 de 10 ori 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.

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: medicamente pentru tratamentul constipației, 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 viscerele 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 linaclotidei a 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), 804 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 de 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% ≥ 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.

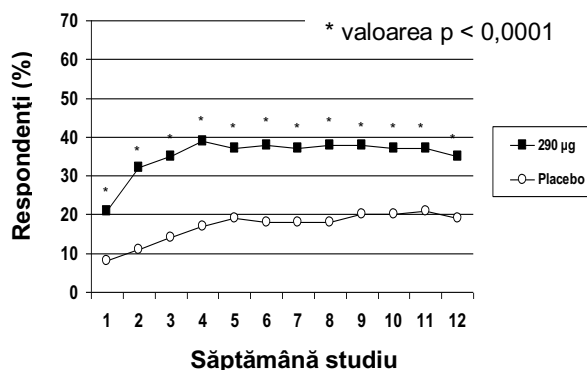
Criteriile de evaluare finale co-principale din ambele studii clinice au reprezentat o valoare de 12 săptămâni pentru rata de calmare a SCI a respondentului și de 12 săptămâni pentru rata de calmare a durerii/disconfortului abdominal a respondentului. Un respondent cu grad de calmare a SCI este un pacient 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 ( $p < 0,0001$ ).

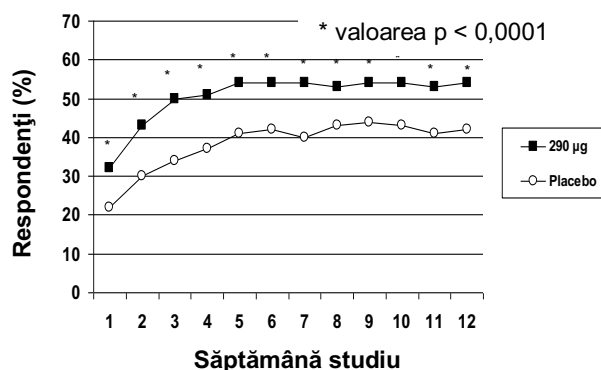
În ambele studii, ameliorările s-au observat până în săptămâna 1 și au fost menținute pe întreaga perioadă de tratament (Figurile 1 și 2). Nu s-a evidențiat niciun efect de recul la linaclotidă dacă tratamentul a fost întrerupt după 3 luni de tratament continuu.

**Fig. 1 SCI 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 mișcărilor intestinale spontane complete (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 linaclotidei asupra simptomelor SCI-C în timpul primelor 12 săptămâni de tratament în studii clinice de eficacitate de fază 3, globale (Studiile 1 și 2).**

Principalii parametrii secundari de eficiență	Placebo (N =797)			Linaclotidă (N =805)			
	Valoare a inițială Medie	12 săptămâni Medie	Modificarea comparativ cu valoarea inițială Medie	Valoare a inițială Medie	12 săptămâni Medie	Modificarea comparativ cu valoarea inițială Medie	Diferență medie LS
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 intestinală spontană 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

Agenția Europeană pentru Medicamente 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 farmacocinetice**

### 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 farmacocinetici 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 ale 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 al metabolitelor săi de inhibare a enzimelor intestinale comune (CYP2C9 și CYP3A4) și enzimelor hepatice (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4) sau de inducere a enzimelor hepatice (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 al 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 4-6 mPa s – tip substituție 2910  
Clorură de calciu dihidrat  
Leucină

#### Învelișul capsulei

Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Polietilen glicol

#### Cerneală capsulă

Shellac  
Propilen glicol  
Soluție concentrată de amoniac  
Hidroxid de potasiu  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid negru de fer (E 172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon sigilat pentru 28, 90 și ambalaj multiplu care conține 112 (4 ambalaje a câte 28) de capsule: 3 ani.

Flacon sigilat pentru 10 capsule: 2 ani.

După prima deschidere: 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 unul 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 sistem cu închidere securizată pentru copii, plus unul sau mai multe recipiente cu desicant ce conțin silicagel.

Mărimi ambalaj: 10, 28 sau 90 de capsule și ambalaje multiple care conțin 112 (4 ambalaje a câte 28) 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germany

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/801/001  
EU/1/12/801/002  
EU/1/12/801/004  
EU/1/12/801/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 noiembrie 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 august 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Forest Laboratories Ireland Limited  
Clonsaugh Business and Technology Park  
Clonsaugh  
Dublin 17, D17 E400  
Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **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**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ CU UN FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Constella 290 micrograme capsule  
linaclotidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă,  
10 capsule  
28 capsule  
90 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Administrare orală  
**A nu se înghiți desicantul.**

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA 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 deschidere, a se utiliza într-un 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ CU 4 FLACOANE A CÂTE 28 DE CAPSULE (AMBALAJ MULTIPLU) CU CHENARUL ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Constella 290 micrograme capsule  
linaclotidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

Ambalaj multiplu: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

**A nu se înghiți desicantul.**

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA 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 deschidere, a se utiliza într-un 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/801/005 Ambalaj multiplu: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ CU FLACOANE INDIVIDUALE DE 28 DE CAPSULE (AMBALAJ MULTIPLU)**

**FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Constella 290 micrograme capsule  
linaclotidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă.

28 capsule. Parte dintr-un ambalaj multiplu, nu se poate comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

**A nu se înghiți desicantul.**

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA 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 deschidere, a se utiliza într-un 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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/801/005 Ambalaj multiplu: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Constella 290 micrograme capsule  
linaclotidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține linaclotidă 290 micrograme

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă,  
10 capsule  
28 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA 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 deschidere, a se utiliza 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**

AbbVie (ca siglă)

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/801/001 10 capsule

EU/1/12/801/002 28 capsule

EU/1/12/801/004 90 capsule

EU/1/12/801/005 Ambalaj multiplu: 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Constella 290 micrograme capsule linaclotidă**

**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 sau 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(ă) la linaclotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate 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.

Dacă prezentați simptome severe la nivelul stomacului care durează sau se agravează, întrerupeți tratamentul cu Constella și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece acestea pot fi manifestări ale apariției unui orificiu în peretele intestinal (perforație gastro-intestinală). Vezi pct. 4.

Consultați medicul dacă prezentați sângerări intestinale sau rectale.

Acordați atenție deosebită dacă aveți peste 65 de ani, deoarece există un risc mai mare să suferiți de diaree.

De asemenea, acordați atenție deosebită 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, denumite 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 și care alăptează.

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

În cadrul unui studiu privind alăptarea, bazat exclusiv pe laptele provenit de la un eșantion de șapte femei care alăptau și care utilizau deja linaclotida în scop terapeutic, nici linaclotida și nici metabolitul activ al acesteia nu au fost detectate în lapte. Prin urmare, nu este de așteptat ca alăptarea să aibă drept rezultat expunerea copilului la linaclotidă, iar Constella poate fi utilizat în timpul alăptării.

### **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 dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Doza recomandată este de o capsulă (adică linaclotidă 290 micrograme) administrată oral o dată pe zi. Capsula trebuie luată cu cel puțin 30 minute înainte de masă.

Dacă nu prezentați ameliorări ale simptomelor **după 4 săptămâni** de tratament, trebuie să vă contactați medicul.

### **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.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- diaree

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

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere abdominală sau de stomac
- senzație de balonare
- flatulență
- infecție gastro-intestinală (gastroenterită virală)
- amețală

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- imposibilitatea de a controla scaunele (incontinență fecală)
- scaune urgente
- amețelă la ridicarea bruscă în picioare
- deshidratare
- nivel scăzut al potasiului în sânge
- apetit alimentar scăzut
- sângerare rectală
- sângerare intestinală sau rectală, inclusiv sângerare hemoroidală
- greață
- vărsături
- urticarie

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- scădere a bicarbonatului din sânge
- apariția unui orificiu în peretele intestinal (perforație gastro-intestinală)

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Erupții trecătoare pe piele

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate 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 unul 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 fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), gelatină și polietilen glicol.

Cerneala capsulei: shellac, propilen glicol, soluție de amoniac concentrată, hidroxid de potasiu, dioxid de titan (E171) și oxid negru de fer (E172).

### **Cum arată Constella și conținutul ambalajului**

Capsulele sunt capsule opace 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 unul sau mai multe recipiente cu desicant ce conțin silicagel.

Constella este disponibil în ambalaje care conțin 10, 28 sau 90 capsule și în ambalaje multiple de 112 capsule, formate din 4 cutii a câte 28 de capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

### **Fabricantul**

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

Forest Laboratories Ireland Limited  
Clonsaugh Business and Technology Park  
Clonsaugh  
Dublin 17, D17 E400  
Irlanda

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

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: + 370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel.: +420 233 098 111

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

AbbVie A/S

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tlf.: +45 72 30 20 28

Tel: +356 27780331

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel.: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel.: +49 (0) 611 / 1720-0

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel. +372 6231011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 913840910

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel.: +351 (0)21 1908400

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: + 385 (0)1 5625 501

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Pentru a asculta sau a obține un exemplar al acestui prospect în <Braille>, <cu caractere mari> sau <în format audio>, vă rugăm să contactați reprezentantul local al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață.