

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Constella 290 μικρογραμμάρια, σκληρά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 290 μικρογραμμάρια λινακλοτίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό.

Αδιαφανή καψάκια λευκού έως υπόλευκου και πορτοκαλί χρώματος (18 mm x 6,35 mm) με την εγχάρακτη ένδειξη «290» με γκρι μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Constella ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου ήπιας έως σοβαρής μορφής με δυσκοιλιότητα (IBS-C) σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο (290 μικρογραμμάρια) άπαξ ημερησίως.

Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να αξιολογούν περιοδικά τη συνεχιζόμενη ανάγκη για θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα της λινακλοτίδης έχει τεκμηριωθεί σε διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διάρκειας έως και 6 μηνών. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση στα συμπτώματα εντός 4 εβδομάδων θεραπείας, ο ασθενής πρέπει να επανεξεταστεί και να αναθεωρηθεί το όφελος και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, αν και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και να επαναξιολογείται ανά περιόδους (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Constella σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Το Constella δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Το καψάκιο θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το γεύμα (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με γνωστή μηχανική απόφραξη ή με υποψία μηχανικής απόφραξης του γαστρεντερικού σωλήνα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Constella θα πρέπει να χρησιμοποιείται εφόσον έχουν αποκλειστεί οργανικές ασθένειες και υπάρχει διάγνωση ήπιου έως σοβαρού IBS-C (σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με δυσκοιλιότητα) (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με το ενδεχόμενο εμφάνισης διάρροιας και αιμορραγίας του κατώτερου γαστρεντερικού κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να τους δοθούν οδηγίες να ενημερώσουν το γιατρό τους σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας ή αιμορραγίας του κατώτερου γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση παρατεταμένης (π.χ. για διάστημα μεγαλύτερο της 1 εβδομάδας) ή σοβαρής διάρροιας, η θεραπεία με λινακλοτίδη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά μέχρι να σταματήσει η διάρροια και οι ασθενείς να ζητούν ιατρική βοήθεια. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στους ασθενείς που παρουσιάζουν με μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχές στην ισορροπία υγρών ή ηλεκτρολυτών (π.χ. ηλικιωμένοι, ασθενείς με καρδιαγγειακά (ΚΑ) νοσήματα, διαβήτη, υπέρταση). Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται έλεγχος των ηλεκτρολυτών.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάρρησης του εντέρου μετά τη χρήση λινακλοτίδης σε ασθενείς με παθήσεις πιθανώς συνδεδεμένες με εντοπισμένη ή διάχυτη αδυναμία του εντερικού τοιχώματος. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα σε περίπτωση σοβαρού, επίμονου ή επιδεινούμενου κοιλιακού άλγους. Εάν παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα, η θεραπεία με λινακλοτίδη πρέπει να διακόπτεται.

Η λινακλοτίδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντερικού σωλήνα, όπως είναι η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, και ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Constella σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα δεδομένα για τους ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Εξαιτίας του μεγαλύτερου κινδύνου διάρροιας που εντοπίστηκε στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8), θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και να αξιολογείται προσεκτικά και περιοδικά ο λόγος οφέλους-κινδύνου της θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η λινακλοτίδη είναι σπανίως ανιχνεύσιμη στο πλάσμα έπειτα από τη χορήγηση των συνιστώμενων κλινικών δόσεων και οι *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι η λινακλοτίδη δεν είναι υπόστρωμα, ούτε αναστολέας/επαγωγέας του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 και ότι δεν αλληλεπιδρά με μία σειρά συνήθων μεταφορέων αποβολής και πρόσληψης ουσιών (βλ. παράγραφο 5.2).

Μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με τροφή σε υγιή άτομα έδειξε ότι η λινακλοτίδη δεν ήταν ανιχνεύσιμη στο πλάσμα υπό συνθήκες λήψης τροφής ή νηστείας με χορήγηση στις θεραπευτικές δόσεις. Η χορήγηση Constella υπό συνθήκες λήψης τροφής είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της

συχνότητας παραγωγής κοπράνων με πιο αραιή σύσταση, όπως επίσης και γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη χορήγηση του φαρμάκου υπό συνθήκες νηστείας (βλ. παράγραφο 5.1). Το καψάκιο θα πρέπει να λαμβάνεται 30 λεπτά πριν από το γεύμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, με υπακτικά (καθαρτικά) ή ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο διάρροιας. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του Constella με αυτά τα φάρμακα.

Στην περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας, ενδέχεται να επηρεαστεί η απορρόφηση άλλων από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Η αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών ενδέχεται να μειωθεί, ενώ συνιστάται η χρήση μίας πρόσθετης αντισυλληπτικής μεθόδου για την αποφυγή πιθανής αποτυχίας της από του στόματος αντισύλληψης (βλέπε τις πληροφορίες συνταγογράφησης του από του στόματος αντισυλληπτικού). Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν συνταγογραφούνται φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία απορροφώνται μέσω της εντερικής οδού και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η λεβοθυροξίνη, καθώς ενδέχεται να μειωθεί η αποτελεσματικότητά τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα για τη χρήση της λινακλοτίδης στις έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, προτιμάται η αποφυγή χρήσης του Constella κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Το Constella απορροφάται ελάχιστα μετά την από του στόματος χορήγηση. Σε μια μελέτη θηλασμού μόνο με γάλα σε επτά θηλάζουσες γυναίκες που λάμβαναν ήδη λινακλοτίδη για θεραπευτικούς σκοπούς, δεν ανιχνεύθηκε στο γάλα ούτε η λινακλοτίδη ούτε ο ενεργός μεταβολίτης της. Συνεπώς, ο θηλασμός δεν αναμένεται να επιφέρει έκθεση του βρέφους στη λινακλοτίδη και το Constella μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της λινακλοτίδης ή του μεταβολίτη της στην παραγωγή γάλακτος σε θηλάζουσες γυναίκες.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν αρνητικές επιδράσεις στη γονιμότητα των γυναικών ή των ανδρών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Constella δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η λινακλοτίδη έχει χορηγηθεί από το στόμα σε 1.166 ασθενείς με IBS-C σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Από αυτούς, οι 892 ασθενείς έλαβαν λινακλοτίδη στη συνιστώμενη δόση των 290 μικρογραμμαρίων ανά ημέρα. Η συνολική έκθεση στο σχέδιο κλινικής ανάπτυξης υπερέβη τα 1.500 ανθρωποέτη ασθενών. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θεραπεία με Constella είναι η διάρροια, κυρίως ήπιας έως μέτριας έντασης, που εμφανίζεται σε λιγότερο από 20% των ασθενών. Σε σπάνια και πιο σοβαρά περιστατικά, αυτό ενδέχεται, κατά συνέπεια, να οδηγήσει στην εμφάνιση αφυδάτωσης, υποκαλαιμίας, μείωσης διττανθρακικών στο αίμα, ζάλης και ορθοστατικής υπότασης.

Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 1%) που αναφέρθηκαν ήταν: κοιλιακό άλγος, διάταση κοιλίας, και μετεωρισμός.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (Πίνακας 1) με τη συνιστώμενη δόση των 290 μικρογραμμαρίων ανά ημέρα με κατηγορίες συχνότητας που αντιστοιχούν σε: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου με τη συνιστώμενη δόση των 290 μικρογραμμαρίων ανά ημέρα

Κατηγορία/Όργανο κό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γαστρεντερίτι δα ιογενής			
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Υποκαλιαιμία Αφυδάτωση Μειωμένη όρεξη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη			
Αγγειακές διαταραχές			Ορθοστατική υπόταση		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Κοιλιακό άλγος Μετεωρισμός Διάταση κοιλίας	Ακράτεια κοπράνων Επιτακτική αφόδευση Αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένης της αιμορροϊδικής αιμορραγίας και της αιμορραγίας ορθού Ναυτία Έμετος	Διάτρηξη του γαστρεντερικού σωλήνα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνίδωση		Εξάνθημα
Διερευνήσεις				Μειωμένα διττανθρακικά αίματος	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια με βάση τον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της δραστικής ουσίας. Το 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, αντιμετώπισε σοβαρής μορφής διάρροια και το 5% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω εμφάνισης διάρροιας κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών.

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων διάρροιας που αναφέρθηκαν ήταν ήπιας (43%) έως μέτριας έντασης (47%). Στο 2% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπευτική αγωγή παρατηρήθηκαν

επεισόδια σοβαρής διάρροιας. Περίπου τα μισά επεισόδια διάρροιας εκδηλώθηκαν κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας.

Η διάρροια αντιμετωπίστηκε μέσα σε διάστημα επτά ημερών περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών, ωστόσο, 80 ασθενείς (50%) παρουσίασαν διάρροια με διάρκεια άνω των 28 ημερών (αριθμός που αντιπροσωπεύει το 9,9% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με λινακλοτίδη).

Το 5% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω εμφάνισης διάρροιας κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Στις περιπτώσεις των ασθενών κατά τις οποίες η εκδήλωση διάρροιας είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας, η διάρροια αντιμετωπίστηκε μέσα σε λίγες ημέρες έπειτα από τη διακοπή της θεραπείας.

Ηλικιωμένοι (> 65 ετών), υπερτασικοί και διαβητικοί ασθενείς ανέφεραν τη διάρροια ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό με IBS-C που συμμετείχε στις κλινικές δοκιμές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που προκύπτουν από την υπερβολική επίδραση των γνωστών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων του φαρμακευτικού προϊόντος και περιλαμβάνει κυρίως τη διάρροια. Σε μελέτη που έγινε σε υγιείς εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση των 2.897 μικρογραμμαρίων (10 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση), το προφίλ ασφαλείας σε αυτά τα άτομα δεν παρουσίασε απόκλιση σε σχέση με το αντίστοιχο προφίλ ασφαλείας του γενικού πληθυσμού, με τη διάρροια να αναφέρεται ως η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για δυσκοιλιότητα, άλλα φάρμακα για δυσκοιλιότητα, κωδικός ATC: A06AX04

Μηχανισμός δράσης

Η λινακλοτίδη είναι αγωνιστής του υποδοχέα γουανυλικής κυκλάσης C (GC-C) που προκαλεί σπλαχνική αναλγησία και ενεργοποιεί τους μηχανισμούς γαστρικής έκκρισης.

Η λινακλοτίδη είναι ένα συνθετικό πεπτίδιο 14 αμινοξέων του οποίου η δομή μοιάζει με την αντίστοιχη δομή της οικογένειας των ενδογενών γουανυλικών πεπτιδίων. Τόσο η λινακλοτίδη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης της συνδέονται με τον υποδοχέα γουανυλικής κυκλάσης C στην κοίλη επιφάνεια του εντερικού επιθηλίου. Μέσω της ενεργοποίησης της γουανυλικής κυκλάσης C, έχει αποδειχτεί ότι η λινακλοτίδη συμβάλλει στη μείωση του σπλαχνικού άλγους και στην αύξηση του χρόνου διάβασης μέσω του γαστρεντερικού συστήματος στα ζώα, καθώς και στην αύξηση του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου στους ανθρώπους. Η ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης C έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), τόσο εξωκυτταρικά όσο και ενδοκυτταρικά. Η εξωκυτταρική cGMP μειώνει την κινητικότητα των μυϊκών ινών που διεγείρουν τους υποδοχείς του πόνου, συμβάλλοντας στη μείωση του σπλαχνικού άλγους στα ζώα. Η ενδοκυτταρική cGMP προκαλεί έκκριση χλωριούχων και διττανθρακικών στον

εντερικό σωλήνα μέσω της ενεργοποίησης του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των γαστρεντερικών υγρών και την επιτάχυνση του χρόνου διάβασης μέσω του γαστρεντερικού συστήματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διασταυρούμενη μελέτη αλληλεπίδρασης με τροφή, χορηγήθηκαν 290 μικρογραμμαμάρια Constella σε 18 υγιή άτομα για διάστημα 7 ημερών υπό συνθήκες νηστείας και λήψης τροφής. Η λήψη του Constella αμέσως μετά την κατανάλωση ενός πρωινού υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας παραγωγής κοπράνων με πιο αραιή σύσταση, όπως και περισσότερες γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη χορήγηση του φαρμάκου υπό συνθήκες νηστείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της λινακλοτίδης αποδείχτηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς με IBS-C. Στην πρώτη κλινική μελέτη (μελέτη 1), 802 ασθενείς έλαβαν Constella σε δόσεις των 290 μικρογραμμαμίων ή εικονικό φάρμακο άπαξ ημερησίως για διάστημα 26 εβδομάδων. Στη δεύτερη κλινική μελέτη (μελέτη 2), 800 ασθενείς ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή για 12 εβδομάδες και έπειτα επανατυχαιοποιήθηκαν για επιπλέον 4 εβδομάδες θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων της περιόδου αναφοράς πριν την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος με μέσο όρο το 5,6 (στην κλίμακα 0-10) με ημέρες χωρίς πόνο στην κοιλιακή χώρα σε ποσοστό 2,2%, τυμπανισμό με μέσο όρο το 6,6 (στην κλίμακα 0-10) και μέσο όρο 1,8 αυθόρμητων κινήσεων του εντέρου (SBM) ανά εβδομάδα.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές φάσης III ήταν τα εξής: μέση ηλικία 43,9 έτη [εύρος 18-87 έτη με 5,3% $\geq$ 65 ετών], 90,1% γυναίκες. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της Ρώμης II για το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου με δυσκοιλιότητα, ενώ ζητήθηκε από τους ασθενείς να αναφέρουν κατά μέσο όρο βαθμό κοιλιακού άλγους ≥ 3 σε μια αριθμητική κλίμακα από το 0 έως το 10 (κριτήρια τα οποία ανταποκρίνονται σε πληθυσμό με ήπιο έως σοβαρό IBS [Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου]), < 3 αυθόρμητες, ολοκληρωμένες κινήσεις του εντέρου και ≤ 5 SBM ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων της περιόδου αναφοράς.

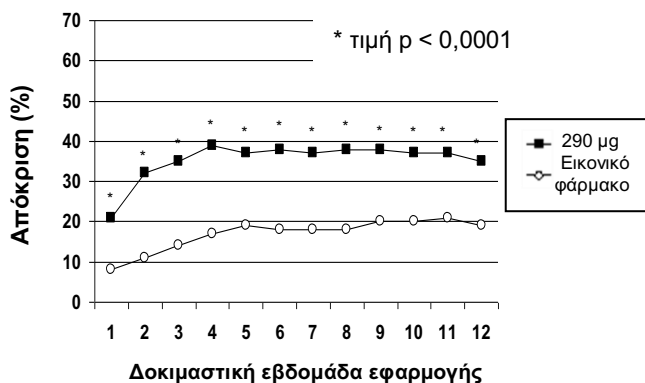
Ανάμεσα στα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και των δύο κλινικών μελετών περιλαμβάνεται ο βαθμός απόκρισης των ασθενών στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του IBS για διάστημα 12 εβδομάδων και ο βαθμός απόκρισης των ασθενών στα συμπτώματα κοιλιακού άλγους/κοιλιακής δυσφορίας για διάστημα 12 εβδομάδων. Ως απόκριση στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του IBS ορίζεται ο ασθενής που ανακουφίστηκε αισθητά ή εντελώς από τα συμπτώματα του IBS τουλάχιστον κατά το 50% της περιόδου θεραπείας. Ως απόκριση στα συμπτώματα κοιλιακού άλγους/κοιλιακής δυσφορίας ορίζεται ο ασθενής που παρουσίασε βελτίωση κατά 30% ή περισσότερο τουλάχιστον κατά το 50% της περιόδου θεραπείας.

Για τα δεδομένα των 12 εβδομάδων, η μελέτη 1 υποδεικνύει ότι το 39% των ασθενών που έλαβαν λινακλοτίδη παρουσίασαν απόκριση στον βαθμό ανακούφισης των συμπτωμάτων του IBS ($p < 0,0001$) έναντι του 17% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και το 54% των ασθενών που έλαβαν λινακλοτίδη παρουσίασαν απόκριση στα συμπτώματα κοιλιακού άλγους/κοιλιακής δυσφορίας ($p < 0,0001$) έναντι του 39% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μελέτη 2 υποδεικνύει ότι το 37% των ασθενών που έλαβαν λινακλοτίδη παρουσίασαν απόκριση στον βαθμό ανακούφισης των συμπτωμάτων του IBS ($p < 0,0001$) έναντι του 19% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και το 55% των ασθενών που έλαβαν λινακλοτίδη παρουσίασαν απόκριση στα συμπτώματα κοιλιακού άλγους/κοιλιακής δυσφορίας ($p = 0,0002$) έναντι του 42% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Για τα δεδομένα των 26 εβδομάδων, η μελέτη 1 υποδεικνύει ότι το 37% και 54% των ασθενών που έλαβαν λινακλοτίδη έναντι του 17% και 36% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν απόκριση στον βαθμό ανακούφισης των συμπτωμάτων του IBS ($p < 0,0001$) και του κοιλιακού άλγους/της κοιλιακής δυσφορίας ($p < 0,0001$) αντιστοίχως.

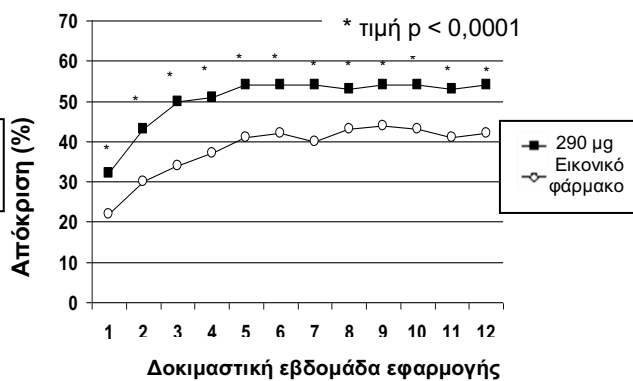
Και στις δύο μελέτες, οι βελτιώσεις αυτές παρατηρήθηκαν από την 1η εβδομάδα και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας (Σχήμα 1 και 2). Έχει αποδειχθεί ότι η λινακλοτίδη δεν προκαλεί αντιδραστικά φαινόμενα (rebound) όταν η θεραπεία διεκόπη έπειτα από 3 μήνες συνεχούς θεραπείας.

Σχ. 1 Απόκριση στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του IBS



Δοκιμαστική εβδομάδα εφαρμογής
Συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας φάσης III (μελέτη 1 και 2) με χρήση της προσέγγισης κριτηρίων βελτιστοποίησης (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία [ITT])

Σχ. 2 Απόκριση στα συμπτώματα κοιλιακού άλγους/κοιλιακής δυσφορίας



Δοκιμαστική εβδομάδα εφαρμογής
Συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας φάσης III (μελέτη 1 και 2) με χρήση της προσέγγισης κριτηρίων βελτιστοποίησης (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία [ITT])

Άλλες επιδράσεις και συμπτώματα του IBS-C, συμπεριλαμβανομένων του τυμπανισμού, της συχνότητας των αυθόρμητων, ολοκληρωμένων κινήσεων του εντέρου (CSBM), της υπερέκτασης της κοιλιακής χώρας, της συχνότητας και του βαθμού συνοχής των κοπράνων, βελτιώθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν λινακλοτίδη έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$), όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Αυτές οι επιδράσεις σημειώθηκαν κατά την 1η εβδομάδα και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Επίδραση της λινακλοτίδης έναντι των συμπτωμάτων του IBS-C κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων θεραπείας στο πλαίσιο των συγκεντρωτικών κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας φάσης ΙΙΙ (μελέτες 1 και 2).

Βασικές Δευτερεύουσες Παράμετροι Αποτελεσματικότητας	Εικονικό φάρμακο (N=797)			Λινακλοτίδη (N=805)			Μέση διαφορά με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (LS)
	Μέση Αρχική Τιμή	Μέσος όρος 12 εβδομάδων	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή	Μέση Αρχική Τιμή	Μέσος όρος 12 εβδομάδων	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή	
Τυμπανισμός (11-βάθμια αριθμητική κλίμακα)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM/εβδομάδα	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Συνοχή κοπράνων (αποτέλεσμα με βάση την Κλίμακα Σύστασης των Κοπράνων Bristol)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Υπερέκταση της κοιλιακής χώρας (5-βάθμια τακτική κλίμακα μέτρησης)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

* $p < 0,0001$, λινακλοτίδη έναντι εικονικού φαρμάκου. LS: Ελάχιστα Τετράγωνα
CSBM: Αυθόρμητες, Ολοκληρωμένες Κινήσεις του Εντέρου

Η θεραπεία με λινακλοτίδη είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση μιας σειράς ενδεδειγμένων και σχετιζόμενων με την ασθένεια μέτρων για την ποιότητα ζωής (IBS-QoL, $p < 0,0001$) και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής με βάση το ευρωπαϊκό υγειονομικό μοντέλο (EuroQoL, $p = 0,001$). Κλινικά σημαντική απόκριση στην ποιότητα ζωής του πάσχοντος από IBS (> 14 μονάδες απόκλιση) σημειώθηκε στο 54% των ασθενών που έλαβαν λινακλοτίδη έναντι 39% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Constella σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με λειτουργική δυσκοιλιότητα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε γενικές γραμμές, η λινακλοτίδη είναι ελάχιστα ανιχνεύσιμη στο πλάσμα μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων και ως εκ τούτου δεν είναι δυνατός ο υπολογισμός των σταθερών φαρμακοκινητικών παραμέτρων.

Έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων 966 μικρογραμμαρίων και πολλαπλών δόσεων 290 μικρογραμμαρίων λινακλοτίδης, δεν υπήρχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα της μητρικής ένωσης ή του ενεργού μεταβολίτη στο πλάσμα (δεστυροσίνη). Κατά τη χορήγηση 2 897 μικρογραμμαρίων την 8η

ημέρα, έπειτα από τη χορήγηση 290 μικρογραμμαρίων ημερησίως για διάστημα 7 συνεχόμενων ημερών, η λινακλοτίδη ανιχνεύτηκε μόνο σε 2 από τα 18 άτομα σε συγκεντρώσεις που μόλις υπερέβαιναν το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης των 0,2 ng/ml (οι συγκεντρώσεις κυμαίνονταν από 0,212 έως 0,735 ng/ml). Στις δύο πιλοτικές μελέτες φάσης ΙΙΙ κατά τις οποίες οι ασθενείς έλαβαν λινακλοτίδη σε δόσεις των 290 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως, η λινακλοτίδη ανιχνεύτηκε μόνο σε 2 από τους 162 ασθενείς περίπου 2 ώρες έπειτα από τη χορήγηση της αρχικής δόσης (οι συγκεντρώσεις κυμαίνονταν από 0,241 ng/ml έως 0,239 ng/ml) και σε κανέναν από τους 162 ασθενείς έπειτα από 4 εβδομάδες θεραπείας. Ο ενεργός μεταβολίτης δεν ανιχνεύτηκε σε κανέναν από τους 162 ασθενείς καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κατανομή

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η λινακλοτίδη είναι σπανίως ανιχνεύσιμη στο πλάσμα έπειτα από τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, δεν έχουν διεξαχθεί τυποποιημένες μελέτες κατανομής. Η κατανομή της λινακλοτίδης αναμένεται να γίνει σε αμελητέα ποσότητα ή με μη συστηματικό τρόπο.

Βιομετασχηματισμός

Η λινακλοτίδη μεταβολίζεται τοπικά στα τοιχώματα του γαστρεντερικού σωλήνα στον κύριο ενεργό της μεταβολίτη, τη δεστυροσίνη. Τόσο η λινακλοτίδη όσο και ο ενεργός της μεταβολίτης, η δεστυροσίνη, διασπώνται και υδρολύονται με τη βοήθεια πρωτεολυτικών ενζύμων εντός των τοιχωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα σε μικρότερα πεπτίδια, σχηματίζοντας αμινοξέα.

Η πιθανή ανασταλτική δράση της λινακλοτίδης και του κύριου ενεργού μεταβολίτη της MM-419447 στους μεταφορείς πρόσληψης ουσιών από τον ανθρώπινο οργανισμό BCRP, MRP2, MRP3 και MRP4 και στους μεταφορείς αποβολής ουσιών από τον ανθρώπινο οργανισμό OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 και OCTN1 μελετήθηκε *in vitro*. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι κανένα πεπτίδιο δεν είναι αναστολέας των συνήθων μεταφορέων αποβολής και πρόσληψης ουσιών που μελετήθηκαν σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η δυνατότητα της λινακλοτίδης και των μεταβολιτών της να αναστέλλουν τα συνήθη εντερικά ένζυμα (CYP2C9 και CYP3A4) και τα ηπατικά ένζυμα (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4) ή να επάγουν τα ηπατικά ένζυμα (CYP1A2, 2B6 και 3A4/5) μελετήθηκε *in vitro*. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι η λινακλοτίδη και ο μεταβολίτης της, η δεστυροσίνη, δεν είναι αναστολείς ή επαγωγείς του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 2 897 μικρογραμμαρίων λινακλοτίδης την 8η ημέρα, έπειτα από τη χορήγηση 290 μικρογραμμαρίων ημερησίως για διάστημα 7 συνεχόμενων ημερών σε 18 υγιείς εθελοντές, περίπου το 3 με 5% της δόσης εντοπίστηκε στα κόπρανα με σχεδόν όλη αυτήν την ποσότητα να βρίσκεται υπό τη μορφή δεστυροσίνης ως ενεργού μεταβολίτη.

Ηλικία και Φύλο

Δεν διεξήχθησαν κλινικές μελέτες σχετικά με την επίδραση της ηλικίας και του φύλου στις κλινικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λινακλοτίδης, καθώς είναι σπανίως ανιχνεύσιμη στο πλάσμα. Το φύλο δεν αναμένεται να έχει καμία επίδραση στη χορήγηση της δόσης. Για πληροφορίες σχετικά με την ηλικία, βλ. παραγράφους 4.2., 4.4., και 4.8.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Constella δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η λινακλοτίδη είναι σπανίως ανιχνεύσιμη στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την πλήρη απομάκρυνση της μητρικής ένωσης ή του μεταβολίτη του από τους νεφρούς.

Ηπατική Δυσλειτουργία

Το Constella δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η λινακλοτίδη είναι σπανίως ανιχνεύσιμη στο πλάσμα και δεν μεταβολίζεται από τα ηπατικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τον μεταβολισμό ή την πλήρη απομάκρυνση του μητρικού φαρμάκου ή του μεταβολίτη του.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη 4-6 mPa.s – τύπος υποκατάστασης 2910
Διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο
Λευκίνη

Κέλυφος καψακίου

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Ζελατίνη
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Πολυαιθυλενογλυκόλη

Μελάνη εκτύπωσης καψακίου

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Συμπυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας
Υδροξειδίου του καλίου
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστή φιάλη των 28, 90 και πολυσυσκευασία που περιέχει 112 (4 συσκευασίες των 28) καψακίων: 3 χρόνια.

Κλειστή φιάλη των 10 καψακίων: 2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 18 εβδομάδες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Η φιάλη περιέχει ένα ή περισσότερα σφραγισμένα φυσίγγια που περιέχουν γέλη πυριτίου ώστε να διατηρούνται στεγνά τα καψακία. Διατηρείτε τα φυσίγγια εντός της φιάλης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) σφραγισμένη με ταινία ασφαλείας και με πώμα ασφαλείας για παιδιά, μαζί με ένα ή περισσότερα αποξηραντικά φυσίγγια που περιέχουν γέλη πυριτίου.

Μεγέθη Συσκευασίας: 10, 28 ή 90 καψάκια και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 νοεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 αύγουστος 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΜΙΑ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Constella 290 μικρογραμμάρια, σκληρά καψάκια
λινακλοτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 290 μικρογραμμάρια λινακλοτίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκιο, σκληρό.

10 καψάκια

28 καψάκια

90 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα, χρήση εντός 18 εβδομάδων.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

constella 290 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN

NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 4 ΦΙΑΛΕΣ ΤΩΝ 28 ΚΑΨΑΚΙΩΝ
(ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ) ΜΕ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Constella 290 μικρογραμμάρια, σκληρά καψάκια
λινακλοτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 290 μικρογραμμάρια λινακλοτίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκιο, σκληρό.
Πολυσυσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα, χρήση εντός 18 εβδομάδων.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/801/005 Πολυσυσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

constella 290 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΕΣ ΦΙΑΛΕΣ ΤΩΝ 28 ΚΑΨΑΚΙΩΝ (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ)

ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Constella 290 μικρογραμμάρια, σκληρά καψάκια
λινακλοτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 290 μικρογραμμάρια λινακλοτίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκιο, σκληρό.
28 καψάκια. Συστατικό πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα, χρήση εντός 18 εβδομάδων.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/801/005 Πολυσυσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

constella 290 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Constella 290 μικρογραμμάρια, σκληρά καψάκια
λινακλοτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 290 μικρογραμμάρια λινακλοτίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκιο, σκληρό.

10 καψάκια

28 καψάκια

90 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα, χρήση εντός 18 εβδομάδων.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie (ως λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/801/001 10 καψάκια

EU/1/12/801/002 28 καψάκια

EU/1/12/801/004 90 καψάκια

EU/1/12/801/005 Πολυσυσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Constella 290 μικρογραμμάρια, σκληρά καψάκια λινακλοτίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Constella και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Constella
3. Πώς να πάρετε το Constella
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Constella
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Constella και ποια είναι η χρήση του

Ποια είναι η χρήση του Constella

Το Constella περιέχει τη δραστική ουσία λινακλοτίδη. Χρησιμοποιείται για τη συμπτωματική θεραπεία του ήπιου έως σοβαρού συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (το οποίο καλείται συχνά απλώς ως «IBS») με δυσκοιλιότητα σε ενήλικες ασθενείς.

Το IBS είναι μία συχνή εντερική διαταραχή. Ανάμεσα στα κύρια συμπτώματα του IBS με δυσκοιλιότητα περιλαμβάνονται τα εξής:

- στομαχικός ή κοιλιακός πόνος,
- αίσθημα τυμπανισμού,
- όχι συχνές, σκληρές, μικρές κενώσεις ή κενώσεις σε σχήμα σβώλου (κόπρανα)

Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να διαφέρουν από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Πώς δρα το Constella

Το Constella δρα τοπικά στο έντερο κάνοντας τους ασθενείς να αισθάνονται λιγότερο πόνο και τυμπανισμό, συμβάλλοντας παράλληλα στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του εντέρου. Δεν απορροφάται από τον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά προσδένεται σε έναν υποδοχέα στην επιφάνεια του εντέρου, ο οποίος ονομάζεται γουανυλική κυκλάση C. Προσδεδεμένο σε αυτόν τον υποδοχέα, μπλοκάρει την αίσθηση του πόνου και επιτρέπει την είσοδο υγρών στο έντερο, και ως εκ τούτου χαλαρώνει τις κενώσεις και αυξάνει την κινητικότητα των εντέρων σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Constella

Μην πάρετε το Constella

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λινακλοτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν γνωρίζετε ή εάν ο γιατρός σας γνωρίζει ότι πάσχετε από απόφραξη στομάχου ή εντέρου.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας σας έχει δώσει αυτό το φάρμακο αφού απέκλεισε άλλες παθήσεις, ειδικότερα των εντέρων σας και συμπεράνε ότι αντιμετωπίζετε IBS με δυσκοιλιότητα. Επειδή αυτές οι άλλες παθήσεις ενδέχεται να έχουν τα ίδια συμπτώματα με το IBS, είναι σημαντικό να αναφέρετε στον γιατρό σας αμέσως οποιαδήποτε αλλαγή ή ανωμαλία των συμπτωμάτων.

Σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας (εμφάνιση συχνών υδαρών κενώσεων για 7 ήμερες ή και περισσότερο), σταματήστε τη λήψη του Constella και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας (βλ. Παράγραφο 4). Καταναλώστε άφθονη ποσότητα υγρών για να αναπληρώσετε τα υγρά και τους ηλεκτρολύτες (π.χ κάλιο) που χάσατε με τη διάρροια.

Εάν έχετε σοβαρά συμπτώματα στο στομάχι που επιμένουν ή επιδεινώνονται, σταματήστε να παίρνετε το Constella και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, καθώς τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται στον σχηματισμό μιας τρύπας στο τοίχωμα του εντέρου (γαστρεντερική διάτρηση). Βλέπε παράγραφο 4.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε αιμορραγία από το έντερο ή τον ορθό.

Πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί αν είστε μεγαλύτερος/-η των 65 ετών, καθώς υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος να εμφανίσετε διάρροια.

Πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί επίσης εάν έχετε σοβαρή ή παρατεταμένη διάρροια και μια επιπλέον πάθηση, όπως υψηλή πίεση του αίματος, προηγούμενη πάθηση της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων (π.χ. προηγούμενα καρδιακά επεισόδια) ή διαβήτη.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αν πάσχετε από φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων όπως η νόσος του Crohn ή από ελκώδη κολίτιδα, καθώς το Constella δεν συστήνεται σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Constella στην εν λόγω ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Constella

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα:

- Κάποια φάρμακα ενδέχεται να μην λειτουργούν αποτελεσματικά σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας, όπως:
 - Αντισυλληπτικά από το στόμα. Σε περίπτωση πολύ σοβαρής διάρροιας, το αντισυλληπτικό χάπι ενδέχεται να μη λειτουργήσει ορθά. Για το λόγο αυτό συστήνεται μια επιπλέον μέθοδος αντισύλληψης. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης του αντισυλληπτικού φαρμάκου που λαμβάνετε.
 - Φάρμακα που χρειάζονται προσεκτική και ακριβή δοσολογία, όπως η λεβοθυροξίνη (μια ορμόνη για τη θεραπεία της μειωμένης λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος).
- Ορισμένα φάρμακα ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο διάρροιας όταν λαμβάνονται μαζί με Constella, όπως:
 - Φάρμακα για τη θεραπεία του έλκους στομάχου ή της υπερβολικής έκκρισης οξέων του στομάχου που ονομάζονται αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.
 - Φάρμακα για τη θεραπεία πόνου και φλεγμονών που ονομάζονται ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα)
 - Καθαρτικά

Το Constella με τροφή

Το Constella προκαλεί πιο συχνές κινήσεις του εντέρου και διάρροια (κενώσεις με πιο αραιή σύσταση) όταν λαμβάνεται με τροφή απ' ό,τι όταν λαμβάνεται με άδειο στομάχι (βλέπε Παράγραφο 3)

Κύηση και θηλασμός

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του Constella σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες που θηλάζουν.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Σε μια μελέτη θηλασμού μόνο με γάλα σε επτά θηλάζουσες γυναίκες που λάμβαναν ήδη λινακλοτίδη για θεραπευτικούς σκοπούς, δεν ανιχνεύθηκε στο γάλα ούτε η λινακλοτίδη ούτε ο ενεργός μεταβολίτης της. Συνεπώς, ο θηλασμός δεν αναμένεται να επιφέρει έκθεση του βρέφους στη λινακλοτίδη και το Constella μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Constella δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Constella

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο (δηλ. 290 μικρογραμμάρια λινακλοτίδης) μία φορά την ημέρα από το στόμα. Το καψάκιο θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Αν τα συμπτώματά σας δεν έχουν βελτιωθεί **έπειτα από 4 εβδομάδες** θεραπείας, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Constella από την κανονική

Η πιο πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια από τη λήψη μεγαλύτερης δόσης Constella είναι η διάρροια. Εάν έχετε λάβει υπερβολική δόση αυτού του φαρμάκου, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Constella

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα και συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Constella

Είναι προτιμότερο να συζητήσετε με τον γιατρό σας το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας πριν προβείτε στην οριστική διακοπή της θεραπείας. Παρόλα αυτά, η θεραπεία με Constella μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια οποιαδήποτε στιγμή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Διάρροια

Τα επεισόδια διάρροιας είναι συνήθως μικρής διάρκειας. Ωστόσο, σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας (εμφάνιση συχνών υδαρών κενώσεων για 7 ήμερες ή και περισσότερο) και σε περίπτωση που αισθάνεστε ζαλάδα, σοβαρή ζάλη ή λιποθυμία, σταματήστε τη λήψη Constella και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Στομαχικός ή κοιλιακός πόνος
- Αίσθημα τυμπανισμού
- Εντερική περιέλιξη (τύλιγμα του εντέρου)
- Στομαχική γρίπη (ιογενής γαστρεντερίτιδα)
- Αίσθημα ζάλης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Έλλειψη ελέγχου επί της κένωσης (ακράτεια κοπράνων)
- Πιεστική ανάγκη απώλειας κοπράνων
- Αίσθημα λιποθυμίας αφού σηκωθείτε απότομα
- Αφυδάτωση
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Μειωμένη όρεξη
- Αιμορραγία του ορθού
- Αιμορραγία του εντέρου ή του ορθού, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας των αιμορροΐδων
- Ναυτία
- Έμετος
- Ερυθρά εξανθήματα (κνίδωση)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Μείωση διττανθρακικών στο αίμα
- Σχηματισμός τρύπας στο τοίχωμα του εντέρου (γαστρεντερική διάτρηση)

Μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Εξάνθημα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Constella

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Από τη στιγμή που ανοιχτεί η φιάλη, τα καψάκια πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε διάστημα 18 εβδομάδων.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Προειδοποίηση: Η φιάλη περιέχει ένα ή περισσότερα σφραγισμένα φυσίγγια που περιέχουν γέλη πυριτίου ώστε να διατηρούνται στεγνά τα καψάκια. Διατηρείτε τα φυσίγγια εντός της φιάλης. Μην τα καταπίνετε.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η φιάλη έχει υποστεί οποιαδήποτε φθορά ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μεταβολή στην εμφάνιση των καψουλών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Constella

- Η δραστική ουσία είναι η λινακλοτίδη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 290 μικρογραμμάρια λινακλοτίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Περιεχόμενο καψακίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, διυδρικό γλωριούχο ασβέστιο και λευκίνη.

Κέλυφος καψακίου: ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), ζελατίνη και πολυαιθυλενογλυκόλη.

Μελάνη καψακίου: κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, συμπκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, υδροξειδίου του καλίου, διοξείδιο του τιτανίου (E171) και μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Constella και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα καψάκια είναι λευκού έως υπόλευκου και πορτοκαλί χρώματος αδιαφανείς σκληρά καψάκια, με την εγχάρκτη ένδειξη «290» με γκρι χρώμα.

Τα καψάκια διατίθενται σε μία λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) σφραγισμένη με ταινία ασφαλείας και με πόμα ασφαλείας για παιδιά, μαζί με ένα ή περισσότερα αποξηραντικά φυσίγγια που περιέχουν γέλη πυριτίου.

Το Constella διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10, 28 ή 90 καψάκια, και σε πολυσυσκευασίες των 112 καψακίων που αποτελούνται από 4 κουτιά, κάθε ένα από τα οποία περιέχει 28 καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

Παρασκευαστής

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

Forest Laboratories Ireland Limited
Clonsaugh Business and Technology Park

Clonshaugh
Dublin 17, D17 E400
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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
Tlf: +45 72 30 20 28

Malta

Vivian Corporation Ltd.
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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Για να ακούσετε ή να ζητήσετε ένα αντίγραφο αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης σε γραφή Braille, σε μεγάλη εκτύπωση ή ηχογραφημένο, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.