

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Constella 290 microgrammi capsule rigide.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula contiene 290 microgrammi di linaclotide.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

Capsula opaca da bianca a bianco-arancio (18 mm x 6,35 mm) contrassegnata con "290" con inchiostro grigio.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Constella è indicato per il trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile da moderata a severa con costipazione (irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C) negli adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata è una capsula (290 microgrammi) una volta al giorno.

I medici devono periodicamente valutare la necessità di proseguire il trattamento. L'efficacia di linaclotide è stata stabilita in studi in doppio cieco controllati verso placebo, della durata massima di 6 mesi. Se i pazienti non riscontrano un miglioramento dei loro sintomi dopo 4 settimane di trattamento, è opportuno visitare nuovamente il paziente e riconsiderare il beneficio e i rischi di proseguire il trattamento.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione renale o epatica*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2).

##### *Pazienti anziani*

Per i pazienti anziani, sebbene non siano necessari aggiustamenti della dose, il trattamento deve essere attentamente monitorato e periodicamente rivalutato (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Constella nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale. La capsula deve essere assunta almeno 30 minuti prima di un pasto (vedere paragrafo 4.5).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a linaclotide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con ostruzione gastrointestinale meccanica accertata o presunta.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Constella deve essere utilizzato esclusivamente laddove siano state escluse patologie organiche e sia stata accertata una diagnosi di IBS-C da moderata a severa (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono essere consapevoli della possibile comparsa di diarrea e sanguinamento del tratto digestivo inferiore durante il trattamento. Devono inoltre essere avvisati di informare il medico in caso di diarrea o di sanguinamento severo o prolungato del tratto digestivo inferiore (vedere paragrafo 4.8).

Qualora si manifesti una diarrea prolungata (ad es., per più di una settimana) o severa, il trattamento con linaclotide deve essere temporaneamente sospeso fino alla risoluzione dell'episodio di diarrea. Si deve prestare particolare cautela nei pazienti soggetti a disturbi dell'equilibrio idrico o elettrolitico (ad es., gli anziani, i pazienti con malattie cardiovascolari [CV], diabete, ipertensione), e deve essere considerato il controllo degli elettroliti.

Sono stati segnalati casi di perforazione intestinale dopo l'uso di linaclotide in pazienti con condizioni che possono essere associate a debolezza localizzata o diffusa della parete intestinale. Ai pazienti deve essere suggerito di chiedere immediata assistenza medica in caso di dolore addominale grave, persistente o in peggioramento; se si manifestano questi sintomi, il trattamento con linaclotide deve essere interrotto.

Linaclotide non è stato studiato in pazienti con condizioni infiammatorie croniche del tratto intestinale, come il morbo di Crohn o la colite ulcerosa; pertanto non è raccomandato l'uso di Constella in questi pazienti.

#### Pazienti anziani

Vi sono dati limitati sui pazienti anziani (vedere paragrafo 5.1). A causa del rischio accresciuto di diarrea osservato nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8), si deve prestare particolare attenzione a questi pazienti e il rapporto beneficio-rischio deve essere accuratamente e periodicamente valutato.

#### Popolazione pediatrica

Constella non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti perché non è stato studiato su questa popolazione. Poiché è noto che il recettore Guanylate Cyclase-C (GC-C) è sovraespresso in giovanissima età, i bambini al di sotto dei 2 anni potrebbero essere particolarmente sensibili agli effetti di linaclotide.

### 4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Linaclotide è raramente rilevabile nel plasma in seguito a somministrazione delle dosi cliniche raccomandate e gli studi *in vitro* hanno dimostrato che linaclotide non è né un substrato né un inibitore/induttore del sistema enzimatico del citocromo P450 e non interagisce con una serie di trasportatori comuni di efflusso e assorbimento (vedere paragrafo 5.2).

Uno studio clinico di interazione con il cibo in soggetti sani ha dimostrato che linaclotide a dosi terapeutiche non era rilevabile nel plasma sia in condizioni di stomaco pieno che di digiuno. L'assunzione di Constella a stomaco pieno ha causato evacuazioni più frequenti con feci di consistenza molle, nonché più eventi avversi gastrointestinali, rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.1). La capsula deve essere assunta 30 minuti prima di un pasto (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento concomitante con inibitori di pompa protonica, lassativi o farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare il rischio di diarrea. Deve essere prestata cautela in caso di co-somministrazione di Constella con medicinali di questo tipo.

L'eventuale diarrea severa o prolungata può influire sull'assorbimento di altri medicinali per via orale. L'efficacia dei contraccettivi orali potrebbe essere ridotta e si raccomanda l'uso di un metodo contraccettivo aggiuntivo per prevenire la possibile insufficienza della contraccettione orale (vedere il foglio illustrativo del contraccettivo orale). È necessario usare cautela nel prescrivere medicinali assorbiti nel tratto intestinale con un indice terapeutico ristretto come levotiroxina, dal momento che la loro efficacia potrebbe essere ridotta.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

Constella è assorbito in misura minima parte dopo somministrazione orale. In uno studio sull'allattamento esclusivo al seno in sette donne che allattavano e che stavano già assumendo linaclotide a scopo terapeutico, né linaclotide né il suo metabolita attivo sono stati rilevati nel latte. Quindi si ritiene che l'allattamento al seno non provochi l'esposizione del lattante a linaclotide e che Constella possa essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Gli effetti di linaclotide o del suo metabolita sulla produzione di latte nelle donne che allattano non sono stati studiati.

##### Fertilità

Gli studi condotti sugli animali dimostrano che non esiste alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile.

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

Constella non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Linaclotide è stato somministrato oralmente a 1.166 pazienti con IBS-C in studi clinici controllati. Di questi pazienti, 892 hanno ricevuto linaclotide alla dose raccomandata di 290 microgrammi al giorno. L'esposizione totale nel piano di sviluppo clinico superava 1.500 anni-paziente. La reazione avversa più frequentemente riferita con la terapia a base di Constella è stata la diarrea, generalmente di intensità da lieve a moderata, che si è manifestata in meno del 20% dei pazienti. In casi rari e particolarmente severi ciò può, di conseguenza, condurre all'insorgenza di disidratazione, ipokaliemia, riduzione del bicarbonato nel sangue, capogiri, e ipotensione ortostatica.

Altre reazioni avverse comuni (> 1%) erano dolori addominali, distensione addominale e flatulenza.

##### Tabella delle reazioni avverse

In studi clinici, alla dose raccomandata di 290 microgrammi al giorno, sono state riferite le seguenti reazioni avverse con frequenze corrispondenti a: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Gastroenterite virale			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipokaliemia Disidratazione Riduzione dell'appetito		
Patologie del sistema nervoso		Capogiro			
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Dolore addominale Flatulenza Distensione addominale	Incontinenza fecale Urgenza di defecare Emorragia digestiva inferiore incluse emorroidi sanguinanti ed emorragia rettale Nausea Vomito	Perforazione gastrointestinale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Orticaria		Rash
Esami diagnostici				Riduzione del bicarbonato nel sangue	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

La diarrea è la reazione avversa più frequente ed è compatibile con l'azione farmacologica del principio attivo. Negli studi clinici, il 2% dei pazienti trattati ha sperimentato diarrea di intensità severa e il 5% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa della diarrea.

La maggior parte dei casi riferiti di diarrea era di intensità da lieve (43%) a moderata (47%); il 2% dei pazienti trattati ha avuto diarrea di intensità severa. Circa la metà degli episodi di diarrea ha avuto inizio durante la prima settimana di trattamento.

In circa un terzo dei pazienti, la diarrea si è risolta entro sette giorni; tuttavia in 80 pazienti (50%), la durata della diarrea è stata di oltre 28 giorni (rappresentando il 9,9% di tutti i pazienti trattati con linaclotide). Negli studi clinici, il 5% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa della diarrea. Nei pazienti in cui la diarrea ha portato all'interruzione del trattamento, essa si è risolta entro pochi giorni dall'interruzione del trattamento.

I pazienti anziani (> 65 anni), gli ipertesi e i diabetici hanno riferito diarrea più frequentemente rispetto alla popolazione IBS-C generale inclusa nelle sperimentazioni cliniche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio può causare sintomi derivanti da un eccesso degli effetti farmacodinamici noti del medicinale, principalmente la diarrea. In uno studio condotto su volontari sani che hanno assunto un'unica dose da 2.897 microgrammi (fino a 10 volte la dose terapeutica raccomandata), il profilo di sicurezza in questi soggetti era compatibile con quello della popolazione generale, con la diarrea come evento avverso più comunemente riferito.

Qualora si verifici un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e, se necessario, occorre adottare le misure di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per la costipazione, altri farmaci per la costipazione, codice ATC: A06AX04

#### Meccanismo d'azione

Linaclotide è un agonista del recettore della guanilato ciclasi C (GC-C) con attività analgesica viscerale e secretiva.

Linaclotide è un peptide sintetico di 14 aminoacidi strutturalmente correlato alla famiglia dei peptidi della guanilina endogena. Sia linaclotide che il suo metabolita attivo si legano al recettore della GC-C, sulla superficie luminale dell'epitelio intestinale. Attraverso la sua azione a livello di GC-C, linaclotide ha dimostrato di ridurre il dolore viscerale e aumentare il transito gastrointestinale in modelli animali e aumentare il transito nel colon nell'uomo. L'attivazione della GC-C causa un aumento delle concentrazioni di guanosina monofosfato ciclico (cGMP), sia a livello extracellulare che intracellulare. La cGMP extracellulare diminuisce l'attività delle fibre del dolore, riducendo il dolore viscerale in modelli animali. La cGMP intracellulare induce la secrezione di cloruro e bicarbonato nel lume intestinale, attraverso l'attivazione del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), che comporta l'aumento del fluido intestinale e l'accelerazione del transito.

#### Effetti farmacodinamici

In uno studio di interazione incrociata con il cibo, Constella 290 microgrammi è stato somministrato per 7 giorni sia a digiuno che a stomaco pieno a 18 soggetti sani. L'assunzione di Constella immediatamente dopo una colazione molto grassa ha causato evacuazioni più frequenti con feci di consistenza molle, nonché più eventi avversi gastrointestinali, rispetto all'assunzione a digiuno.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di linaclotide è stata stabilita in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, di fase III in pazienti affetti da IBS-C. In uno studio clinico (studio 1), 802 pazienti sono stati trattati con Constella 290 microgrammi o placebo una volta al giorno per 26 settimane. Nel secondo studio clinico (studio 2), 800 pazienti sono stati trattati per 12 settimane e poi nuovamente randomizzati per un ulteriore periodo di trattamento di 4 settimane. Durante il periodo basale pre-trattamento di 2 settimane, i pazienti hanno registrato un punteggio del dolore addominale medio pari a 5,6 (su una scala da 0 a 10) con il 2,2% di giorni privi di dolori addominali, un punteggio del gonfiore medio pari a 6,6 (su una scala da 0 a 10) e una media di 1,8 movimenti intestinali spontanei (SBM)/settimana.

Le caratteristiche della popolazione dei pazienti inclusi nella sperimentazione clinica di fase III erano le seguenti: età media di 43,9 anni [età compresa tra 18-87 anni con 5,3%  $\geq$  65 anni di età], 90,1% di sesso femminile. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri di Roma II per l'IBS-C e dovevano riferire un punteggio medio del dolore addominale di  $\geq$  3 su una scala numerica di valutazione da 0 a 10 punti (criteri corrispondenti ad una popolazione con IBS da moderata a severa),  $<$  3 movimenti intestinali spontanei completi e  $\leq$  5 SBM a settimana per un periodo basale di due settimane.

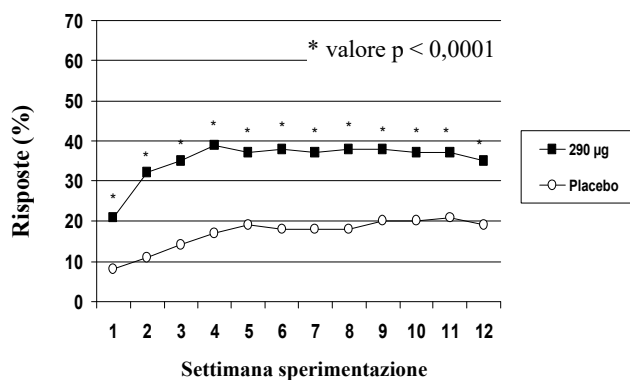
Gli endpoint co-primari in entrambi gli studi clinici erano il grado del tasso di risposta al sollievo dai sintomi dell'IBS a 12 settimane e il tasso di risposta al dolore addominale/fastidio a 12 settimane. Un grado di risposta al sollievo dai sintomi dell'IBS corrispondeva a un paziente considerevolmente o completamente sollevato dai sintomi dell'IBS per almeno il 50% del periodo di trattamento; una risposta al dolore/fastidio addominale corrispondeva a un paziente con un miglioramento del 30% o più per almeno il 50% del periodo di trattamento.

Per i dati a 12 settimane, lo studio 1 mostra che il 39% dei pazienti trattati con linaclotide rispetto al 17% dei pazienti trattati con placebo ha mostrato una risposta al grado di sollievo dai sintomi dell'IBS ( $p < 0,0001$ ) e il 54% dei pazienti trattati con linaclotide rispetto al 39% dei pazienti trattati con placebo ha mostrato una risposta al dolore/fastidio addominale ( $p < 0,0001$ ). Lo studio 2 mostra che il 37% dei pazienti trattati con linaclotide rispetto al 19% dei pazienti trattati con placebo ha mostrato una risposta al grado di sollievo dai sintomi dell'IBS ( $p < 0,0001$ ) e il 55% dei pazienti trattati con linaclotide rispetto al 42% dei pazienti trattati con placebo ha mostrato una risposta al dolore/fastidio addominale ( $p = 0,0002$ ).

Per i dati a 26 settimane, lo studio 1 mostra che il 37% e il 54% dei pazienti trattati con linaclotide rispetto al 17% e al 36% dei pazienti trattati con placebo ha mostrato una risposta al grado di sollievo dai sintomi dell'IBS ( $p < 0,0001$ ) e al dolore/fastidio addominale ( $p < 0,0001$ ), rispettivamente.

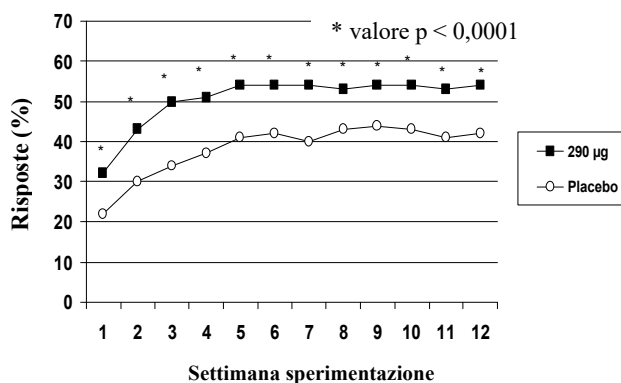
In entrambi gli studi, questi miglioramenti sono stati riscontrati entro la settimana 1 e mantenuti per tutto il periodo di trattamento (Figura 1 e 2). Linaclotide non ha dimostrato di causare effetto rebound quando il trattamento è stato interrotto dopo 3 mesi di trattamento costante.

**Fig. 1 Grado di risposta con sollievo**



Insieme di studi clinici di fase III sull'efficacia (studio 1 e 2)  
 Approccio Observed Case (OC) (popolazione ITT)

**Fig. 2 Risposta dolore/fastidio addominale**



Insieme di studi clinici di fase III sull'efficacia (studio 1 e 2)  
 Approccio Observed Case (OC) (popolazione ITT)

Gli altri segni e sintomi di IBS-C inclusi gonfiore, frequenza di movimenti intestinali spontanei completi (CSBM), tensione, consistenza fecale, sono migliorati nei pazienti trattati con linaclotide rispetto ai pazienti trattati con placebo ( $p < 0,0001$ ) come dimostrato nella tabella seguente. Questi effetti sono stati raggiunti a 1 settimana e sono proseguiti per tutti i periodi di trattamento.

**Effetto di linaclotide sui sintomi di IBS-C durante le prime 12 settimane di trattamento nell'insieme degli studi clinici di fase 3 sull'efficacia (studi 1 e 2).**

Principali parametri secondari di efficacia	Placebo (N =797)			Linaclotide (N =805)			Differenza media LS
	Basale - media	12 settimane - media	Variazione rispetto al basale - media	Basale - media	12 settimane - media	Variazione rispetto al basale - media	
Gonfiore (11 punti NRS)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM/settimana	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Consistenza delle feci (punteggio BSFS)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Tensione (scala ordinale a 5 punti)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

\*p<0,0001, linaclotide vs placebo. LS: minimi quadrati  
CSBM: movimento intestinale spontaneo completo

Il trattamento con linaclotide ha prodotto anche significativi miglioramenti nella misura della Qualità della Vita convalidata e specifica per la malattia (IBS-QoL; p<0,0001) ed EuroQoL (p = 0,001). Una risposta clinicamente significativa nella IBS-QoL complessiva (> 14 punti di differenza) è stata raggiunta nel 54% dei pazienti trattati con linaclotide rispetto al 39% dei pazienti trattati con placebo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi clinici con Constella in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in costipazione funzionale (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Generalmente, linaclotide è minimamente rilevabile nel plasma in seguito a dosi terapeutiche orali e pertanto i parametri farmacocinetici standard non possono essere calcolati.

A seguito di dosi singole fino a un massimo di 966 microgrammi e di dosi multiple fino a un massimo di 290 microgrammi di linaclotide non si sono rilevati livelli plasmatici del composto originale o del metabolita attivo (des-tirosina). Quando si sono somministrati 2.897 microgrammi il giorno 8, dopo una somministrazione di 290 microgrammi/giorno per un periodo di 7 giorni, linaclotide era rilevabile in solo 2 dei 18 soggetti a concentrazioni di poco al di sopra del limite inferiore di quantificazione pari a 0,2 ng/ml (le concentrazioni variavano da 0,212 a 0,735 ng/ml). Nei due studi pivotal di fase III, in cui i pazienti sono stati trattati con dosi di 290 microgrammi di linaclotide una volta al giorno, linaclotide è stato rilevato solamente in 2 dei 162 pazienti circa 2 ore dopo la dose iniziale somministrata (le concentrazioni erano comprese tra 0,241 ng/ml e 0,239 ng/ml) e in nessuno dei 162 pazienti dopo 4 settimane di trattamento. Il metabolita attivo non è mai stato rilevato in nessuno dei 162 pazienti.

#### Distribuzione

Poiché linaclotide è raramente rilevabile nel plasma a seguito di dosi terapeutiche, non sono stati condotti studi standard sulla distribuzione. Si prevede che la distribuzione di linaclotide sia trascurabile o non sistemica.

#### Biotrasformazione

Linaclotide è metabolizzato localmente entro il tratto gastrointestinale nel suo metabolita primario, des-tirosina. Sia linaclotide che il metabolita attivo des-tirosina sono ridotti ed enzimaticamente proteolizzati nel tratto gastrointestinale in peptidi più piccoli e in aminoacidi naturali.



La potenziale attività inibitoria di linaclotide e del suo metabolita primario attivo MM-419447 sui trasportatori di efflusso umani BCRP, MRP2, MRP3 e MRP4 e i trasportatori di assorbimento umano OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 e OCTN1 è stata esaminata in vitro. I risultati di questo studio hanno dimostrato che nessuno dei peptidi è un inibitore dei comuni trasportatori di efflusso e di assorbimento studiati a concentrazioni clinicamente rilevanti.

L'effetto di linaclotide e dei suoi metaboliti di inibire gli enzimi intestinali comuni (CYP2C9 e CYP3A4) e gli enzimi epatici (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) o per indurre gli enzimi epatici (CYP1A2, 2B6 e 3A4/5) è stato studiato in vitro. I risultati di questi studi hanno dimostrato che linaclotide e il metabolita des-tirosina non sono inibitori o induttori del sistema enzimatico del citocromo P450.

#### Eliminazione

A seguito di una dose unica di 2.897 microgrammi di linaclotide il giorno 8, dopo una somministrazione di 290 microgrammi/giorno per 7 giorni su 18 volontari sani, circa il 3-5% della dose è stato recuperato nelle feci, virtualmente tutto nella forma del metabolita attivo des-tirosina.

#### Età e sesso

Non sono stati condotti studi clinici per determinare l'impatto di età e sesso sulla farmacocinetica clinica di linaclotide poiché esso è raramente rilevabile nel plasma. Non si prevede che il sesso abbia alcun impatto sulla dose. (Per le informazioni relative all'età, vedere i paragrafi 4.2., 4.4., e 4.8).

#### Compromissione renale

Constella non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Linaclotide è raramente rilevabile nel plasma, pertanto, non si prevede che la compromissione renale influisca sulla clearance del composto originale o del suo metabolita.

#### Compromissione epatica

Constella non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Linaclotide è raramente rilevabile nel plasma e non è metabolizzato dagli enzimi epatici del citocromo P450, pertanto, non si prevede che la compromissione epatica influisca sul metabolismo o sulla clearance del farmaco originale o del suo metabolita.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

cellulosa microcristallina  
ipromellosa 4–6 mPa – tipo di sostituzione 2910  
calcio cloruro diidrato  
leucina

#### Rivestimento della capsula

biossido di titanio (E171)  
gelatina  
ossido di ferro rosso (E172)  
ossido di ferro giallo (E172)  
glicole polietilenico

Inchiostro della capsula  
gommalacca  
glicole propilenico  
soluzione concentrata di ammoniaca  
idrossido di potassiobiossido di titanio (E171)  
ossido di ferro nero (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Flacone non aperto da 28, 90 capsule e confezione multipla da 112 (4 confezioni da 28) capsule: 3 anni.

Flacone non aperto da 10 capsule: 2 anni.

Dopo la prima apertura: 18 settimane.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

Il flacone contiene uno o più contenitori sigillati, contenenti gel di silice per tenere anidre le capsule. Tenere i contenitori nel flacone.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone bianco, in polietilene ad alta densità (HDPE) con un sigillo antimanomissione e chiusura a prova di bambino, con uno o più contenitori essiccanti contenenti gel di silice.

Confezioni da: 10, 28, o 90 capsule e confezione multipla da 112 (4 confezioni da 28) capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

EU/1/12/801/001

EU/1/12/801/002

EU/1/12/801/004

EU/1/12/801/005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 novembre 2012

Data del rinnovo più recente: 28 agosto 2017

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE CONTENENTE UN SINGOLO FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Constella 290 microgrammi capsule rigide  
linaclotide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 290 microgrammi di linaclotide

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida.  
10 capsule  
28 capsule  
90 capsule

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Per uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Una volta aperto, utilizzare entro 18 settimane.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità



**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE ESTERNO CONTENENTE 4 FLACONI DA 28 CAPSULE (CONFEZIONE MULTIPLA) CON BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Constella 290 microgrammi capsule rigide  
linaclotide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 290 microgrammi di linaclotide

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida.  
Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Per uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Una volta aperto, utilizzare entro 18 settimane.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

EU/1/12/801/005 Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE INTERNO CONTENENTE FLACONI SINGOLI DA 28 CAPSULE (CONFEZIONE MULTIPLA) SENZA BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Constella 290 microgrammi capsule rigide  
linaclotide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 290 microgrammi di linaclotide

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida.

28 capsule. Parte di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Per uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Una volta aperto, utilizzare entro 18 settimane.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

EU/1/12/801/005 Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Constella 290 microgrammi capsule rigide  
linaclotide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 290 microgrammi di linaclotide

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida.

10 capsule

28 capsule

90 capsule

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Per uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLAVISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Una volta aperto, utilizzare entro 18 settimane.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

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 Confezione multipla: 112 (4 confezioni da 28) capsule

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Constella 290 microgrammi capsule rigide linaclotide

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non indicati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Constella e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Constella
3. Come prendere Constella
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Constella
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Constella e a cosa serve

##### A cosa serve Constella

Constella contiene il principio attivo linaclotide. È utilizzato per il trattamento dei sintomi della sindrome dell'intestino irritabile (spesso chiamata semplicemente "IBS") da moderata a grave con costipazione nei pazienti adulti.

L'IBS è un disturbo intestinale comune. I principali sintomi dell'IBS con costipazione comprendono:

- dolori addominali o di stomaco,
- sensazione di gonfiore,
- defecazione poco frequente con feci dure, piccole o simili a palline.

Questi sintomi possono variare da persona a persona.

##### Come funziona Constella

Constella agisce localmente nell'intestino, contribuendo ad alleviare il dolore e il gonfiore e a ristabilire il normale funzionamento intestinale. Non viene assorbito dall'organismo ma si lega al recettore della guanilato ciclasi C sulla superficie dell'intestino. Legandosi a questo recettore, blocca la sensazione di dolore e permette ai liquidi di ammorbidire le feci nell'intestino aumentando i movimenti (la peristalsi) intestinali.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Constella

##### Non prenda Constella

- se è allergico a linaclotide o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se lei o il medico sa che lei ha un blocco gastrico o intestinale.

## **Avvertenze e precauzioni**

Il medico le ha prescritto questo medicinale dopo aver escluso altre patologie, in particolare dell'intestino e dopo aver concluso che lei è affetta da IBS con costipazione. Dal momento che altre patologie possono presentare gli stessi sintomi dell'IBS, è importante che comunichi tempestivamente al medico qualsiasi variazione o irregolarità dei sintomi.

In caso di diarrea grave o prolungata (evacuazioni frequenti e feci liquide per 7 giorni o oltre), interrompa l'assunzione di Constella e contatti il medico (vedere paragrafo 4). Si accerti di assumere molti liquidi per compensare la perdita di liquidi ed elettroliti come il potassio dovuta alla diarrea.

Se presenta sintomi gravi a livello dello stomaco che persistono o peggiorano, interrompa l'assunzione di Constella e contatti immediatamente il medico, poiché questi potrebbero essere sintomi della formazione di un foro nella parete intestinale (perforazione gastrointestinale). Vedere paragrafo 4.

Contatti il medico in caso di sanguinamento intestinale o rettale.

Faccia particolare attenzione se ha più di 65 anni d'età, dal momento che è a maggior rischio di insorgenza di diarrea.

Inoltre, faccia particolarmente attenzione se manifesta diarrea di grave intensità o prolungata ed è affetto da un'ulteriore patologia, ad esempio ipertensione, precedente malattia legata al cuore e ai vasi sanguigni (ad es. precedenti attacchi cardiaci) o diabete.

Si rivolga al medico se soffre di infiammazioni intestinali come il morbo di Crohn o la colite ulcerosa, dal momento che Constella non è raccomandato in questi pazienti.

## **Bambini e adolescenti**

Non somministrare a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età poiché la sicurezza e l'efficacia di Constella in questo gruppo di età non è stata stabilita.

## **Altri medicinali e Constella**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Alcuni medicinali non agiscono in modo efficace in caso di diarrea grave o prolungata, come:
  - Contraccettivi orali: in caso di diarrea grave, l'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta e si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo. Legga il foglio illustrativo del contraccettivo orale che sta assumendo
  - Medicinali che richiedono un dosaggio preciso e accurato, come la levotiroxina (un ormone per trattare la ridotta funzionalità della ghiandola tiroidea)
- Alcuni medicinali possono aumentare il rischio di diarrea se assunti con Constella, come:
  - Medicinali per trattare le ulcere allo stomaco o l'eccessiva acidità di stomaco, che prendono il nome di inibitori di pompa protonica
  - Medicinali per trattare dolore e infiammazioni, che prendono il nome di FANS
  - Lassativi

## **Constella con cibi**

Constella produce movimenti intestinali (peristalsi) e diarrea più frequenti se assunto con il cibo piuttosto che se assunto a stomaco vuoto (vedere paragrafo 3).

## **Gravidanza e allattamento**

I dati relativi all'uso di Constella in donne in gravidanza o in allattamento sono in numero limitato.

Non assuma questo medicinale se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, a meno che il medico non le prescriva di farlo.

In uno studio sull'allattamento esclusivo al seno in sette donne che allattavano e che stavano già assumendo linaclotide a scopo terapeutico, né linaclotide né il suo metabolita attivo sono stati rilevati nel latte. Quindi si ritiene che l'allattamento al seno non provochi l'esposizione del lattante a linaclotide e che Constella possa essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Constella non altera la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **3. Come prendere Constella**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una capsula (ossia 290 microgrammi di linaclotide) per via orale una volta al giorno. La capsula deve essere assunta almeno 30 minuti prima di un pasto.

Se **dopo 4 settimane** di trattamento non nota un miglioramento dei sintomi, consulti il medico.

#### **Se prende più Constella di quanto deve**

L'effetto più probabile se prende più Constella di quanto deve è la diarrea. Contatti il medico o il farmacista se ha preso più medicinale di quanto deve.

#### **Se dimentica di prendere Constella**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva all'orario previsto e continui come al solito.

#### **Se interrompe il trattamento con Constella**

Prima di interrompere il trattamento è preferibile discuterne con il medico. Tuttavia, il trattamento con Constella può essere interrotto in sicurezza in qualsiasi momento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- diarrea

La diarrea è generalmente di breve durata; se, tuttavia, si manifestasse una diarrea grave o prolungata (evacuazioni frequenti e feci liquide per 7 giorni o oltre) e si sentisse intontito, stordito o si sentisse svenire, interrompa Constella e contatti il medico.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi in 1 persona su 10)

- dolori addominali o di stomaco

- sensazione di gonfiore
- aria
- influenza gastrointestinale (gastroenterite virale)
- sensazione di capogiro

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi in 1 persona su 100)

- mancanza di controllo nel defecare (incontinenza fecale)
- urgenza di defecare
- sensazione di stordimento nell'alzarsi rapidamente in piedi
- disidratazione
- livello ridotto di potassio nel sangue
- riduzione dell'appetito
- sanguinamento rettale
- sanguinamento intestinale o rettale comprese emorroidi sanguinanti
- nausea
- vomito
- orticaria

Effetti indesiderati rari (possono manifestarsi in 1 persona su 1.000)

- riduzione del bicarbonato nel sangue
- formazione di un foro nella parete intestinale (perforazione gastrointestinale)

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- rash (eruzione cutanea)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Constella**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Una volta aperto il flacone, le capsule devono essere utilizzate entro 18 settimane.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**Avvertenza:** il flacone contiene uno o più contenitori sigillati contenenti gel di silice per tenere asciutte le capsule. Tenere tali contenitori nel flacone. Non ingerirli.

Non usi questo medicinale se nota segni di deterioramento sul flacone o qualunque alterazione dell'aspetto delle capsule.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Constella

- Il principio attivo è linaclotide. Ogni capsula contiene 290 microgrammi di linaclotide.
- Gli altri componenti sono:

Contenuto della capsula: cellulosa microcristallina, ipromellosa, calcio cloruro diidrato e leucina.

Rivestimento della capsula: ossido di ferro rosso (E172), biossido di titanio (E171), ossido di titanio giallo (E172), gelatina e glicole polietilenico.

Inchiostro di stampa: gommalacca, glicole propilenico, soluzione di ammoniaca concentrata, idrossido di potassio, biossido di titanio (E171) e ossido di ferro nero (E172).

### Descrizione dell'aspetto di Constella e contenuto della confezione

Le capsule sono capsule rigide opache da bianche a bianco arancio, contrassegnate con "290" con inchiostro grigio.

Sono confezionate in un flacone bianco, in polietilene ad alta densità (HDPE) con un sigillo antimanomissione e un tappo a prova di bambino, insieme a uno o più contenitori essiccanti contenenti gel di silice.

Constella è disponibile in confezioni contenenti 10, 28 o 90 capsule e in confezione multipla da 112 capsule costituita da 4 cartoni, ciascuno dei quali contiene 28 capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Germania

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **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**

#### **Malta**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30 20 28

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

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska 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**

Lifepharm (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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

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