

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Constella 290 mikrogramma kapsuli iebsin.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linaclotide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula opaka bajda għal offwajt-orangjo (18 mm x 6.35 mm) immarkata "290" b'linka griża.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Constella hu indikat għall-kura sintomatika ta' sindrome tal-imsaren irritabbli moderat sa sever bi stitikezza (IBS-C) fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda (290 mikrogramma) darba kuljum.

It-tobba għandhom jevalwaw perjodikament il-htieġa tat-tkomplija tal-kura. L-effikaċja ta' linaclotide giet stabbilita fi studji double-blind ikkontrollati bi placebo għal perjodi sa 6 xhur. Jekk il-pazjenti ma jkollhomx titjib fis-sintomi tagħhom wara 4 ġimgħat ta' kura, huma għandhom jerggħu jiġu eżaminati u għandu jerga' jiġi kkunsidrat il-benefiċċju u r-riskju tat-tkomplija tal-kura.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti anzjani

Għal pazjenti anzjani, għalkemm ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża, il-kura għandha tiġi mmonitorjata b'attenzjoni u din għandha tiġi vvalutata mill-ġdid perjodikament (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Constella fit-tfal ta' bejn 0 u 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jintuża fit-tfal u adolexxenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-kapsula għandha preferibbilment tittiehed mill-anqas 30 minuta qabel ikla (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal linaclotide jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'sadd gastro-intestinali mekkaniku magħruf jew issuspettat.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Constella għandu jintuża wara li mard organiku jkun ġie eliminat u wara li tkun ġiet stabbilita dijanjożi ta' IBS-C moderat għal sever (ara sezzjoni 5.1).

Il-pazjenti għandhom ikunu jafu li tista' taqbadhom id-dijarea u ħruġ ta' demm mill-parti ta' isfel tal-passaġġ gastrointestinali waqt il-kura. Huma għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk ikollhom dijarea severa jew fit-tul jew ħruġ ta' demm mill-parti ta' isfel tal-passaġġ gastrointestinali (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' dijarea fit-tul (eż. għal aktar minn ġimgħa) jew severa, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien temporanju ta' linaclotide sakemm jissolva l-episodju tad-dijarea u jinkiseb parir mediku. Għandha ssir attenzjoni addizzjonali f'pazjenti li huma suxxettibbli għal disturb fil-bilanċ tal-ilma u l-elettroliti (eż. l-anzjani, pazjenti b'mard kardjovaskulari (CV - *cardiovascular*), dijabete, pressjoni għolja), u għandu jiġi kkunsidrat il-kontroll tal-elettroliti.

Ġew irrappurtati każijiet ta' perforazzjoni intestinali wara l-użu ta' linaclotide f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jkunu assoċjati ma' dghufija lokalizzata jew mifruxa tal-ħajt intestinali. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu kura medika immedjata f'każ ta' uġiġħ addominali sever, persistenti, jew li jaqleb għall-aġħar; linaclotide għandu jitwaqqaf jekk iseħħu dawn is-sintomi.

Linaclotide ma ġiex studjat f'pazjenti b'kundizzjonijiet infjammatorji kroniċi tal-passaġġ intestinali, bħall-marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva; għalhekk mhuwiex rakkomandat li Constella jintuża f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti anzjani

Hemm dejta limitata dwar pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.1). Minhabba r-riskju ogħla ta' dijarea li dehret fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8), għandha tingħata attenzjoni speċjali għal dawn il-pazjenti u l-proporzjon tal-benefiċċju-riskju tal-kura għandu jiġi eżaminat bir-reqqa u perjodikament.

Popolazzjoni pedjatrika

Constella ma għandux jintuża fit-tfal u fl-adolesxenti billi ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni. Billi r-riċettur GC-C huwa magħruf li jiġi espress b'mod eċċessiv fis-snin bikrija, it-tfal ta' taħt is-sentejn jistgħu jkunu partikolarment sensittivi għall-effetti ta' linaclotide.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Linaclotide rari jinstab fil-plażma wara l-għoti tad-dożi kliniċi rakkomandati u studji *in vitro* wrew li linaclotide la huwa substrat u lanqas inibitur/induttur tas-sistema taċ-ċitokrom P450 u ma jinteraġġix ma' sensiela ta' trasportaturi komuni tal-effluss u tat-teħid (ara sezzjoni 5.2).

Studju kliniku tal-interazzjoni mal-ikel f'individwi b'saħħithom wera li linaclotide ma kienx viżibbli fil-plażma la wara l-ikel u lanqas fuq stonku vojta fid-dożi terapewtiċi. It-teħid ta' Constella wara l-ikel iproduċa ppurgar aktar frekwenti u aktar maħlul, kif ukoll aktar avvenimenti gastrointestinali avversi milli meta tteħed fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.1). Il-kapsula għandha tteħed 30 minuta qabel ikla (ara sezzjoni 4.2).

Il-kura konkomitanti b'inibituri tal-pompa tal-proton, b'lassattivi jew b'NSAIDs jista' jżid ir-riskju ta' dijarea.

Għandu jkun hemm kawtela meta Constella jingħata flimkien ma' mediċini bħal dawn.

F'każijiet ta' dijarea severa jew fit-tul, l-assorbiment ta' prodotti mediċinali oħra jista' jiġi affettwat. L-effikaċja ta' kontraċettivi orali tista' titnaqqas u l-użu ta' metodu kontraċettiv addizzjonali huwa rakkomandat sabiex jiġi impedut in-nuqqas ta' suċċess ta' kontraċezzjoni orali (ara l-informazzjoni tal-preskrizzjoni tal-kontraċettiv orali). Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jiġu preskritti prodotti mediċinali assorbiti fil-passaġġ intestinali b'indici terapewtiku dejjaq bħal levotyroxine minhabba li l-effikaċja tagħhom tista' titnaqqas.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Hemm ammont limitat ta' dejta mill-użu ta' linaclotide f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax Constella waqt it-tqala.

Treddiġh

Constella huwa assorbit minimament wara għoti orali. Fi studju dwar it-treddiġh ta' halib biss f'seba' nisa li kienu qed ireddgħu u li diġà kienu qed jieħdu linaclotide b'mod terapewtiku, la linaclotide u lanqas il-metabolit attiv tiegħu ma nstabu fil-halib. Għalhekk, it-treddiġh mhuwiex mistenni li jirriżulta f'esponiment tat-tarbija għal linaclotide u Constella jista' jintuża waqt it-treddiġh.

L-effetti ta' linaclotide jew tal-metabolit tiegħu fuq il-produzzjoni tal-halib f'nisa li qed ireddgħu ma ġewx studjati.

Fertilità

Studji f'animali jindikaw li m'hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Constella m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Linaclotide ġie mogħti b'mod orali lil 1,166 pazjent b'IBS-C fi studji kliniċi kkontrollati. Minn dawn il-pazjenti, 892 pazjent irċevew Linaclotide fid-doża rakkomandata ta' 290 mikrogramma kuljum. L-esponiment totali fil-pjan ta' żvilupp kliniku kien jaqbeż l-1,500 sena tal-pazjent. L-aktar reazzjoni avversa assoċjata mat-terapija b'Constella li ġiet irrappurtata b'mod frekwenti kienet dijarea, prinċipalment ħafifa għal moderata, li sehhet f'inqas minn 20% tal-pazjenti. F'każijiet rari u aktar severi, dan jista' - bħala konsegwenza - jwassal għal okkorrenza ta' deidratazzjoni, ipokalemija, tnaqqis tal-bikarbonati fid-dem, sturdament u pressjoni ortostatika baxxa.

Reazzjonijiet avversi komuni oħra (>1%) kienu wġiġh addominali, distensjoni addominali u gass fl-istonku.

Tabella elenkata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi bid-doża rakkomandata ta' 290 mikrogramma kuljum bi frekwenzi li jikkorrispondu għal: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari ħafna ($\leq 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Ipokalimja Deidratazzjoni Tnaqqis fl-aptit		
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament			
Disturbi vaskulari			Pressjoni ortostatika baxxa		
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Gastroenterite virali			
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Ugigh addominali Gass fl-istonku Distensjoni addominali	Inkontinenza tal-ippurgar Htiega urgenti biex tmur tipporga Hrug ta' demm mill-parti ta' isfel tal-passagg gastro-intestinali li jinkludi emorragija mil-murliti u emorragija mir-rektum Dardir Rimettar	Perforazzjoni Gastrointestinali	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda			Urtikarja		Raxx
Investigazzjonijiet				Tnaqqis tal-bikarbonati fid-demm	

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Id-dijarea hija l-aktar reazzjoni avversa komuni u hija konsistenti mal-azzjoni farmakoloġika tas-sustanza attiva. 2% tal-pazjenti kkurati esperjenzaw dijarea severa u 5% tal-pazjenti waqqfu l-kura minhabba dijarea fi studji kliniċi.

Il-maġġoranza tal-każijiet irrappurtati ta' dijarea kienu hfief (43%) sa moderati (47%); 2% tal-pazjenti kkurati kellhom dijarea severa. Madwar nofs l-episodji ta' dijarea bdew fl-ewwel ġimgħa tal-kura. Id-dijarea għaddiet fi żmien sebat ijiem f'madwar terz tal-pazjenti, madankollu 80 pazjent (50%) esperjenzaw dijarea li damet aktar minn 28 jum (jirrapprezentaw 9.9% tal-pazjenti kollha kkurati b'linaclotide).

Ħamsa fil-mija tal-pazjenti fl-istudji kliniċi waqqfu l-kura minhabba d-dijarea. F'dawk il-pazjenti li d-dijarea wasslithom biex iwaqqfu l-kura, din għaddiet wara fit jiem mill-waqfien tal-kura

Pazjenti anzjani (>65 sena), bi pressjoni għolja u dijabetiċi rrapportaw dijarea b' mod iżjed frekwenti meta mqabbla mal-popolazzjoni IBS-C globali inkluża fil-provi kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva tista' tirriżulta f' sintomi li jirriżultaw minn esagerazzjoni tal-effetti farmakodinamiċi magħrufa tal-prodott medicinali, b' mod ewlieni dijarea. Fi studju fuq voluntiera b' saħħithom li rċevew doża waħda ta' 2,897 mikrogramma (sa għaxar darbiet id-doża terapewtika rakkomandata), il-profil tas-sigurtà f' dawn il-persuni kien konsistenti ma' dak fil-popolazzjoni ġenerali, bid-dijarea tkun l-aktar avveniment avvers irrappurtat b' mod komuni.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jġi kkurat għas-sintomi u jinbdew miżuri ta' appoġġ kif meħtieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Medicini għall-istitikezza, medicini oħrajn kontra l-istitikezza, Kodiċi ATC: A06AX04

Mekkanizmu ta' azzjoni

Linaclotide huwa agonist tat-tip tar-riċettur Guanylate Cyclase-C (GC-C) b'attivitajiet analġesiċi vixxerali u ta' tnixxija.

Linaclotide huwa peptide sintetiku ta' 14-amino acid strutturalment relatat mal-familja endogena tal-peptide guanylin. Kemm linaclotide kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jehlu mar-riċettur GC-C, fuq is-superfiċje luminali tal-epitelju intestinali. Bl-azzjoni tiegħu f'GC-C, linaclotide ntweri li jnaqqas l-uġiġ vixxerali u jzid it-tmexxija mill-passaġġ gastrointestinali f' mudelli tal-annimali u jzid il-passaġġ mill-kolon fil-bnedmin. L-attivazzjoni t' GC-C twassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' cyclic guanosine monophosphate (cGMP), kemm b' mod extraċellulari kif ukoll b' mod intraċellulari. Is-cGMP extraċellulari jnaqqas l-attività tal-fibri tal-uġiġ, li jwassal għal tnaqqis fl-uġiġ vixxerali f' mudelli tal-annimali. Is-cGMP intraċellulari jikkawża t-tnixxija ta' chloride u ta' bicarbonate għal ġol-lumen intestinali, permezz tal-attivazzjoni regolatorja ta' konduttanza transmembranja ta' fibrozi ċistika (CFTR), li jwassal għal żieda fil-fluwidu intestinali u passaġġ aċċellerat.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju cross-over tal-interazzjoni mal-ikel, 18-il individwu b' saħħithom ingħataw Constella 290 mikrogramma għal 7 ijiem kemm fuq stonku vojta kif ukoll wara l-ikel. It-teħid ta' Constella immedjatament wara kolazzjon b' kontenut għoli ta' xaħam wassal għal ippurgar aktar frekwenti u aktar maħlul, kif ukoll aktar avvenimenti gastrointestinali avversi meta mqabbel mat-teħid tiegħu fuq stonku vojta.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' linaclotide ġiet stabbilita f' żewġ studji kliniċi li fihom il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollati bil-placebo, ta' Fażi 3 f' pazjenti b' IBS-C. Fi studju kliniku minnhom (studju 1), 802 pazjenti ngħataw Constella 290 mikrogramma jew placebo darba kuljum għal 26 ġimgħa. Fit-tieni studju kliniku (studju 2), 800 pazjent ingħataw kura għal 12-il ġimgħa, u mbagħad reġgħu ntgħażlu b' mod każwali għal perjodu ta' kura addizzjonali ta' 4 ġimgħat. Matul il-perjodu fil-linja bażi ta' ġimgħatejn ta' qabel il-kura, il-pazjenti kellhom punteġġ medju ta' 5.6 (skala minn 0 sa 10) ta' uġiġ addominali bi 2.2% ta' ġranet mingħajr uġiġ addominali, punteġġ medju ta' 6.6 (skala minn 0 sa 10) għal nefha, u medja ta' 1.8 ippurgar spontanju (SBM – spontaneous bowel movements)/ġimgħa.

Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tal-pazjenti inklużi fil-provi kliniċi ta' Fażi 3 kienu kif ġej: età medja ta' 43.9 sena [medda 18-87 sena b' 5.3% li kellhom ≥ 65 sena], 90.1% nisa. Il-pazjenti kollha laħqu

l-kriterji Rome II għall-IBS-C u kienu meħtieġa li jirrappurtaw punteġġ medju ta' ≥ 3 għall-uġiġħ addominali fuq skala ta' gradazzjoni numerika minn 0 sa 10 (kriterji li jikkorrespondu għal popolazzjoni ta' IBS moderata għal severa), < 3 ippurgar sħiħ u ≤ 5 SBMs fil-ġimgħa matul perjodu fil-linja bażi ta' ġimagħtejn.

Il-punti aħħarin koprimarji fiż-żewġ studji kliniċi kienu r-rata ta' persuni li rrispondew bi grad ta' solliev mill-IBS wara 12-il ġimgħa u r-rata ta' persuni li rrispondew għall-uġiġħ/skumdità addominali wara 12-il ġimgħa. Il-grad ta' solliev għall-IBS ta' persuna li rrispondiet kien pazjent li kellu solliev konsiderevoli jew komplet tas-sintomi għal mill-anqas 50% tal-perjodu tal-kura; persuna li rrispondiet għall-uġiġħ/skumdità addominali kienet pazjent li kellu titjib ta' 30% jew aktar għal mill-anqas 50% tal-perjodu tal-kura.

Għad-dejta ta' 12-il ġimgħa, studju 1 juri li 39% tal-pazjenti li ngħataw linaclotide meta mqabbel ma' 17% tal-pazjenti li ngħataw il-placebo wrew rispons għall-grad ta' solliev mill-IBS ($p < 0.0001$) u 54% tal-pazjenti li ngħataw linaclotide meta mqabbel ma' 39% tal-pazjenti li ngħataw il-placebo wrew rispons għall-uġiġħ/skumdità addominali ($p < 0.0001$). Studju 2 wera li 37% tal-pazjenti li ngħataw linaclotide meta mqabbel ma' 19% tal-pazjenti li ngħataw il-placebo wrew rispons għall-grad ta' solliev mill-IBS ($p < 0.0001$) u 55% tal-pazjenti li ngħataw linaclotide meta mqabbel ma' 42% tal-pazjenti li ngħataw il-placebo wrew rispons għall-uġiġħ/skumdità addominali ($p = 0.0002$).

Għad-dejta ta' 26 ġimgħa, studju 1 wera li 37% u 54% tal-pazjenti li ngħataw linaclotide meta mqabbla ma' 17% u 36% tal-pazjenti li ngħataw il-placebo wrew rispons għall-grad ta' solliev mill-IBS ($p < 0.0001$) u għall-uġiġħ/skumdità addominali ($p < 0.0001$) rispettivament.

Fiż-żewġ studji, dan it-titjib deher sa ġimgħa 1 u kien sostnut tul il-perjodi sħaħ tal-kura (Figuri 1 u 2). linaclotide ntweraw li ma jikkawżax effett ta' rebound meta l-kura twaqqfet wara 3 xhur ta' kura kontinwa.

Fig. 1 IBS Degree of relief responder

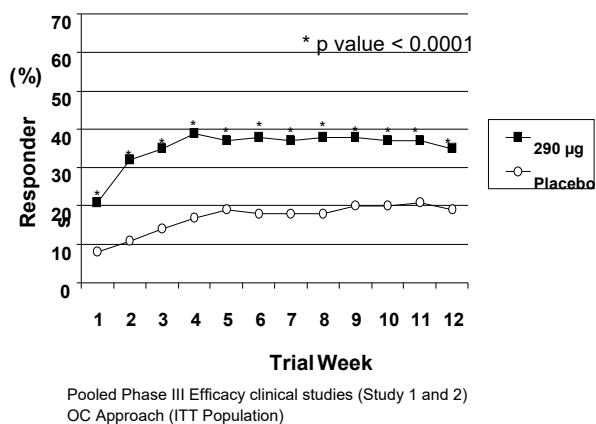
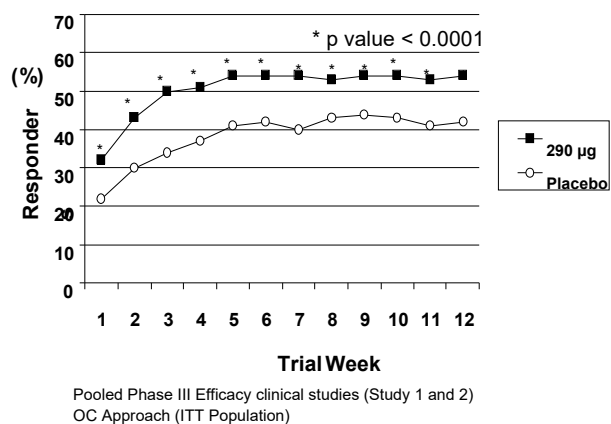


Fig. 2. Abdominal pain/discomfort responder



Sinjali u sintomi oħra ta' IBS-C fosthom nefħa, il-frekwenza ta' ippurgar sħiħ (CSBM), it-tqanzih, il-konsistenza tal-ippurgar, marru għall-aħjar fil-pazjenti li ngħataw linaclotide vs. il-placebo ($p < 0.0001$) kif muri fit-tabella li ġejja. Dawn l-effetti ntlahqu fl-ewwel ġimgħa u kienu sostnuti matul il-perjodi kollha tal-kura.

Effett ta' linaclotide fuq is-sintomi tal-IBS-C matul l-Ewwel 12-il Ġimgha ta' Kura fl-istudji kliniċi Miġburin Flimkien ta' Fazi 3 dwar l-Effikaċja (Studji 1 u 2).

Parametri Sekondarji Prinċipali tal-Effikaċja	Plaċebo (N =797)			Linaclotide (N =805)			Differenza medja LS
	Linja bażi Medja	12-il ġimgha Medja	Bidla mil-linja bażi Medja	Linja bażi Medja	12-il-ġimgha Medja	Bidla mil-linja bażi Medja	
Nefha (NRS ta' 11-il punt)	6.5	5.4	-1.0	6.7	4.6	-1.9	-0.9*
CSBM/ġimgha	0.2	1.0	0.7	0.2	2.5	2.2	1.6*
Konsistenza tal-ippurgar (Punteġġ BSFS)	2.3	3.0	0.6	2.3	4.4	2.0	1.4*
Tqanzih (skala ordinali ta' 5 punti)	3.5	2.8	- 0.6	3.6	2.2	-1.3	-0.6*

*p<0.0001, linaclotide vs placebo. LS: Least Square

CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movement - Ippurgar spontanju komplet

Il-kura b'linaclotide rriżultat ukoll f'titjib sinifikanti fil-kejl tal-Kwalità tal-Ħajja validat u speċifiku għall-marda (IBS-QoL; p<0.0001), u l-EuroQoL (p = 0.001). Inkiseb rispons klinikament sinifikanti fl-IBS-QoL globali (>14-il punt differenza) f'54% tal-pazjenti li ngħataw linaclotide vs. 39% fil-pazjenti li ngħataw il-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Constella f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fi stitikezza funzjonali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

B'mod ġenerali, linaclotide jinstab b'mod minimu fil-plażma wara dozi terapewtiċi orali u għalhekk il-parametri farmakokinetiċi standard ma jistgħux jiġu kkalkulati.

Wara dozi singoli sa 966 mikrogramma u dozi multipli sa 290 mikrogramma ta' linaclotide, ma kienx hemm livelli identifikabbli tal-kompost prinċipali jew tal-metabolit attiv fil-plażma (des-tyrosine). Meta ngħataw 2,897 mikrogramma f'jum 8, wara kors ta' 7 ijiem ta' 290 mikrogramma/kuljum, linaclotide instab fi 2 biss minn 18-il persuna f'konċentrazzjonijiet ftit oġhla mil-limitu ta' taħt tal-kwantifikazzjoni ta' 0.2 ng/ml (il-konċentrazzjonijiet kienu jvarjaw minn 0.212 sa 0.735 ng/ml). Fiż-żewġ studji importanti hafna ta' fażi 3 li fihom il-pazjenti ngħataw 290 mikrogramma ta' linaclotide darba kuljum, linaclotide instab biss fi 2 minn 162 pazjent madwar saġhtejn wara d-doża inizjali ta' linaclotide (il-konċentrazzjonijiet kienu 0.241 ng/ml sa 0.239 ng/ml) u fl-ebda wieħed mill-162 pazjent wara 4 ġimghat ta' kura. Il-metabolit attiv ma nstab fl-ebda wieħed mill-162 pazjent fi kwalunkwe punt taż-żmien.

Distribuzzjoni

Billi linaclotide rari jinstab fil-plażma wara dozi terapewtiċi, ma sarux studji tas-soltu tad-distribuzzjoni. Huwa mistenni li linaclotide jiġi distribwit b'mod neglġibbli jew b'mod mhux sistematiku.

Bijotrasformazzjoni

Linaclotide jiġi metabolizzata lokalment fil-passaġġ gastrointestinali għall-metaboliti attivi primarju tiegħu, des-tyrosine. Kemm linaclotide kif ukoll il-metaboliti attivi des-tyrosine jiġu mnaqqsqa u proteolizzati b'mod enzimatiċu fl-apparat gastrointestinali għal peptides iżgħar u amino acids li jinsabu b'mod naturali.

L-attività inibitorja potenzjali ta' linaclotide u tal-metaboliti attivi primarju tiegħu MM-419447 fuq it-trasportaturi tal-effluss umani BCRP, MRP2, MRP3, u MRP4 u t-trasportaturi tat-teħid umani OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 u OCTN1 ġiet investigata in vitro. Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li l-ebda peptide ma huwa inibitur tat-trasportaturi komuni tal-effluss u tat-teħid umani studjati f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effett ta' linaclotide u tal-metaboliti tiegħu biex jinibixxi l-enzimi intestinali komuni (CYP2C9 u CYP3A4) u l-enzimi tal-fwied (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4) jew biex jinduċi l-enzimi tal-fwied (CYP1A2, 2B6, u 3A4/5) ġie investigat in vitro. Ir-riżultati ta' dawn l-istudji wrew li linaclotide u l-metaboliti des-tyrosine mhumiex inibituri jew indutturi tas-sistema tal-enzimi taċ-ċitokrom P450.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 2,897 mikrogramma ta' linaclotide f'jum 8, wara kors ta' 7 ijiem ta' 290 mikrogramma/kuljum fi 18-il voluntier b'saħħithom, madwar 3 sa 5% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurġar, tista' tgħid kollha kemm hi fil-metaboliti attivi des-tyrosine.

Età u Sess tal-Persuna

Ma sarux studji kliniċi biex jiġi determinat l-impatt tal-età u tas-sess tal-persuna fuq il-farmakokinetiċi kliniċi ta' linaclotide minhabba li dan rari jinstab fil-plażma. Is-sess tal-persuna mhux mistenni li jkollu xi impatt fuq id-doża. Għal informazzjoni relatata mal-età, jekk jogħġbok ara s-sezzjonijiet 4.2., 4.4., u 4.8.

Indeboliment tal-kliewi

Constella ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi. Linaclotide rari jinstab fil-plażma, għalhekk, indeboliment fil-kliewi mhux mistenni li jaffettwa l-eliminazzjoni tal-kompost prinċipali jew tal-metaboliti tagħha.

Indeboliment tal-fwied

Constella ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied. Linaclotide rari jinstab fil-plażma u u ma jiġix metabolizzata mill-enzimi taċ-ċitokrom P450 fil-fwied, għalhekk, indeboliment fil-fwied mhux mistenni li jaffettwa l-metabolizmu jew l-eliminazzjoni tal-medicina prinċipali jew tal-metaboliti tagħha.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose
Hypromellose 4-6 mPa's –sostituzzjoni tip 2910
Calcium chloride dihydrate
Leucine

Qoxra tal-kapsula

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

Red iron oxide (E172)

Yellow iron oxide (E172)

Polyethylene glycol

Linka tal-kapsula

Shellac

Propylene Glycol

Soluzzjoni kkonċentrata ta' ammonia solution

Potassium hydroxide

Titanium dioxide (E171)

Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Flixkun mhux miftuħ għal 28, 90 u pakkett multipli li fih 112-il kapsula (4 pakketti ta' 28): 3 snin.

Flixkun mhux miftuħ għal 10 kapsuli: 2 snin.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: 18-il ġimgħa.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Il-flixkun fih bott issiġillat wiehed jew aktar li fihom is-silica gel biex iżomm il-kapsuli xotti. Żomm il-bott fil-flixkun.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'siġill li jipprevjeni kwalunkwe tbaġħbis u għeluq li ma jinfetaħx mit-tfal, flimkien ma' bott dessikanti wiehed jew aktar li fih/om is-silica gel.

Daqsijiet tal-pakkett: 10, 28 jew 90 kapsula, u pakketti multipli li fihom 112-il kapsula (4 pakketti ta' 28). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße

67061 Ludwigshafen

Deutschland

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/801/001

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 Novembru 2012

Data tal-aħhar tiġdid: 28 Awwissu 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA LI JKUN FIHA FLIXKUN WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Constella 290 mikrogramma kapsuli ibsin
linaclotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linaclotide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa.

10 kapsuli

28 kapsula

90 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 18-il ġimgha.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C
Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/801/001 10 kapsuli
EU/1/12/801/002 28 kapsula
EU/1/12/801/004 90 kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

constella 290 mcg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA LI JKUN FIHA FLIEXKEN B'4 X 28 KAPSULA (PAKKETT MULTIPLU) BIL-KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Constella 290 mikrogramma kapsuli ibsin
linaclotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linaclotide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa.

Pakkett multiplu: 112-il (4 pakketti ta' 28) kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 18-il ġimgha.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C
Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/801/005 Pakkett multiplu: 112-il (4 pakketti ta' 28) kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

constella 290 mcg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA LI JKUN FIHA FLIEXKEN WAHIDHOM BI 28 KAPSULA (PAKKETT MULTIPLU)

MINGHAJR KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Constella 290 mikrogramma kapsuli ibsin
linaclotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linaclotide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa.

28 kapsula. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 18-il ġimgha.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/801/005 Pakkett multiplu: 112-il (4 pakketti ta' 28) kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

constella 290 mcg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Constella 290 mikrogramma kapsuli ibsin
linaclotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linaclotide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa.

10 kapsuli

28 kapsula

90 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 18-il ġimgha.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/801/001 10 kapsuli
EU/1/12/801/002 28 kapsula
EU/1/12/801/004 90 kapsula
EU/1/12/801/005 Pakkett multiplu: 112-il (4 pakketti ta' 28) kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjenti

Constella 290 mikrogramma kapsuli ibsin linaclotide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Constella u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Constella
3. Kif għandek tieħu Constella
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Constella
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Constella u għalxiex jintuża

Għalxiex jintuża Constella

Constella fih is-sustanza attiva linaclotide. Jintuża biex jikkura s-sintomi tas-sindrome tal-imsaren irritabbli (hafna drabi msejjaħ biss "IBS") moderat għal sever bi stitikezza f'pazjenti adulti.

L-IBS huwa disturb komuni tal-imsaren. Is-sintomi prinċipali tal-IBS bi stitikezza jinkludu:

- uġiġħ fl-istonku jew fiż-żaqq,
- sensazzjoni ta' nefħa,
- ippurgar mhux frekwenti, iebes, żgħir jew qisu pritikuni (boċċi żgħar)

Dawn is-sintomi jistgħu jvarjaw minn persuna għall-oħra.

Kif jaħdem Constella

Constella jaġixxi lokalment fl-imsaren tiegħek u jgħinek thoss inqas uġiġħ u inqas nefħa, u biex tregġa' lura l-funzjonament normali tal-imsaren tiegħek. Ma jiġix assorbit fil-ġisem, iżda jeħel ma' riċettur jismu guanylate cyclase C fuq is-superfiċje tal-imsaren tiegħek. Billi jeħel ma' dan ir-riċettur, jimblokka s-sensazzjoni ta' wġiġħ u jhalli l-likwidu jidħol mill-ġisem għall-imsaren, b'hekk irattab l-ippurgar u jżid il-movimenti tal-imsaren tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Constella

Tihux Constella

- jekk inti allergiku għal linaclotide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew it-tabib tiegħek taf/u li għandek sadd fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek tak din il-medicina wara li eskluđa mard ieħor, b'mod speċjali tal-imsaren tiegħek u kkonkluda li inti tbat minn IBS bi stitikezza. Minħabba li dan il-mard l-ieħor jista' jkollu l-istess sintomi bħal IBS, huwa importanti li inti tirrapporta kwalunkwe bidla jew irregolarità fis-sintomi lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk ikollok dijarea severa jew fit-tul (tagħmel ippurgar maħlul għal 7 ijiem jew aktar), jekk jogħġbok tkomplix tieħu Constella u kkuntattja lit-tabib tiegħek (ara Sezzjoni 4). Ara li tixrob ħafna fluwidi sabiex tagħmel tajjeb għall-ilma u elettroliti bħall-potassju li titef minħabba d-dijarea.

Jekk ikollok sintomi severi fl-istonku li jdumu jew jaqilbu għall-aġħar, ieqaf ħu Constella u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba li tiżviluppa fil-ħajt tal-musrana (perforazzjoni gastrointestinali). Ara sezzjoni 4.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok ħruġ ta' demm mill-imsaren jew mir-rektum.

Jekk għandek aktar minn 65 sena, oqgħod attent/a aktar, minħabba li hemm riskju akbar li tesperjenza dijarea.

Agħti attenzjoni speċjali jekk għandek dijarea severa jew għal perjodu ta' żmien imtawwal u mard addizzjonali, bħal pressjoni tad-demm għolja, mard tal-qalb u tal-vaskulatura tad-demm preċedenti (eż. attakki tal-qalb preċedenti) jew dijabete.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tbat minn mard infjammatorju tal-imsaren bħal marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva minħabba li Constella mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena minħabba li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Constella f'dan il-grupp ta' etajiet ma ġewx determinati.

Mediċini oħra u Constella

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra:

- Xi mediċini jistgħu ma jaħdmux b'mod effettiv jekk ikollok dijarea severa jew fit-tul, bħal:
 - Kontraċettivi orali. Jekk ikollok dijarea qawwija, il-pillola kontraċettiva tista' ma taħdimx sewwa u huwa rakkomandat l-użu ta' metodu addizzjonali ta' kontraċezzjoni. Ara l-istruzzjonijiet fil-fuljett ta' tagħrif tal-pillola kontraċettiva li tkun qed tieħu.
 - Mediċini li jeħtieġu attenzjoni u dożaġġ eżatt, bħal levothyroxine (ormon sabiex jikkura funzjoni mnaqqsa tal-glandola tat-tirojde).
- Xi mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' dijarea meta jittieħdu ma' Constella, bħal:
 - Mediċini li jikkuraw ulċeri fl-istonku jew produzzjoni eċċessiva ta' aċidu tal-istonku imsejħin Inibituri tal-Pompa tal-Proton.
 - Mediċini li jikkuraw ugiġħ u infjammazzjoni msejħin NSAIDs.
 - Lassattivi

Constella ma' ikel

Constella jipproduċi movimenti tal-imsaren u dijarea (ippurgar maħlul) aktar frekwenti meta jittieħed mal-ikel milli meta jittieħed fuq stonku vojta (ara sezzjoni 3).

Tqala u treddiġħ

Hemm informazzjoni limitata dwar l-effetti ta' Constella f'nisa tqal u li qegħdin ireddġħu.

Tihux din il-medicina jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Fi studju dwar it-treddiġħ ta' ħalib biss f'seba' nisa li kienu qed ireddġħu u li diġà kienu qed jieħdu linaclotide b'mod terapewtiku, la linaclotide u lanqas il-metabolit attiv tiegħu ma nstabu fil-ħalib.

Għalhekk, it-treddiġh mhuwiex mistenni li jirriżulta f'esponiment tat-tarbija għal linacotide u Constella jista' jintuża waqt it-treddiġh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Constella mhuwiex sejjer jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu Constella

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda (i.e. 290 mikrogramma ta' linacotide) meħuda mill-ħalq darba kuljum. Il-kapsula għandha tittiehed mill-anqas 30 minuta qabel ikla.

Jekk ma jkollokx titjib fis-sintomi tiegħek **wara 4 ġimgħat** ta' trattament, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Constella aktar milli suppost

L-izjed effett probabbli jekk tieħu Constella aktar milli suppost huwa dijarea. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ħadt iżżejjed minn din il-medicina.

Jekk tinsa tieħu Constella

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Semplicement hu d-doża li jmissek fil-hin skadat u kompli bħas-soltu.

Jekk tieqaf tieħu Constella

Huwa preferibbli li tiddiskuti t-twaqqif tal-kura mat-tabib tiegħek qabel ma fil-fatt tagħmel dan.

Madankollu, il-kura b'Constella jista' jitwaqqaf mingħajr periklu fi kwalunkwe hin.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn 1 minn kull 10 persuni)

- Dijarea

Id-dijarea normalment ma tantx iddum; madankollu, jekk ikollok dijarea severa jew fit-tul (tagħmel ippurgar frekwenti jew maħlul għal 7 ijiem jew aktar) u thossok stordut jew ihossok ħazin, tkomplex tieħu Constella u kkuntattja lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Uġiġh fl-istonku jew fiż-żaqq
- Sensazzjoni ta' nefħa
- Gass
- Influenza fl-istonku (gastroenterite virali)
- sensazzjoni ta' sturdament

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- nuqqas ta' kontroll fuq l-ippurgar (inkontinenza tal-ippurgar)
- Htieġa urġenti li tipporga
- thossok kemmxejn sturdut/a wara li tqum malajr
- deidratazzjoni
- livell baxx ta' potassju fid-demem tiegħek
- tnaqqis fl-aptit
- ħruġ ta' demem mir-rektum
- ħruġ ta' demem mill-imsaren jew mir-rektum li jinkludi ħruġ ta' demem mill-murliti
- dardir
- rimettar
- horriqija (urtikarja)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- tnaqqis ta' bikarbonati fid-demem tiegħek
- tiżviluppa toqba fil-ħajt tal-musrana (perforazzjoni gastrointestinali)

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- Raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Constella

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ladarba jinfetaħ il-flixxun, il-kapsuli jridu jintużaw fi żmien 18-il ġimġha.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Twissija: Il-flixxun fih bott issiġillat wiehed jew aktar li fih/om is-silica gel biex iżomm il-kapsuli xotti. Żomm il-bott fil-flixxun. Tiblagħhomx.
--

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi sinjali ta' ħsara fil-flixxun jew xi tibdil fid-dehra tal-kapsuli.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

X'fih Constella

- Is-sustanza attiva hi linaclotide. Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linaclotide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, hypromellose, calcium chloride dihydrate u leucine.

Qoxra tal-kapsula: red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), gelatin u polyethylene glycol.

Linka tal-istampar: shellac, propylene glycol, concentrated ammonia solution, potassium hydroxide, titanium dioxide (E171) u black iron oxide (E172).

Kif jidher Constella u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli huma kapsuli ibsin opaki, bojod għal bojod-orangjo u mmarkati bin-numru "290" b'linka griża.

Huma jiġu ppakkjati fi flixxun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'sigill li jipprevjeni kwalunkwe tbaġġbis u għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal, flimkien ma' bott dessikanti wiehed jew aktar li fih/om is-silica gel.

Constella hu disponibbli f'pakketti li fihom 10, 28 jew 90 kapsula u f'pakketti multipli ta' 112-il kapsula li jikkonsistu minn 4 kaxxi tal-kartun, li kull waħda jkun fiha 28 kapsula. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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.

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +420 233 098 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel. +372 6231011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

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

Tel:+36 1 455 8600

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.