

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Constella 290 mikrogramma kapsuli ibsin.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linacotide.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula opaka bajda għal abjad maħmuġ-oranġjo (18 mm x 6.35 mm) immarkata bi "290" b'linka griża.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Constella hu indikat għat-trattament sintomatiku ta' sindrome tal-imsaren irritabbli moderat sa sever bi stitikezza (IBS-C – irritable bowel syndrome with constipation) 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 tat-trattament. L-effikaċja ta' linacotide 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' trattament, huma għandhom jergħu jiġu eżaminati u għandu jerga' jiġi kkunsidrat il-benefiċċju u r-riskju tat-tkomplija tat-trattament.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku

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

Pazjenti anzjani

Għal pazjenti anzjani, għalkemm ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża, it-trattament għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni u dan għandu jiġi vvalutat mill-ġdid perjodikament (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Constella fit-tfal b'età ta' inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda data disponibbli.

Constella ma għandux jintuza fit-tfal u adolexxenti (ara sezzjoni 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 għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'sadd gastrointestinali 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 dijanjozi 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 it-trattament. Huma għandhom jingħataw istruzzjonijiet 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 jew tal-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' dgħufija lokalizzata jew mifruxa tal-ħajt intestinali. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu kura medika immedjata f'każ ta' wġiġh addominali sever, persistenti, jew li jaqleb għall-aġħar; linaclotide għandu jitwaqqaf jekk isehħu 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 *data* limitata dwar pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.1). Minhabba r-riskju oġġla ta' dijarea li deher fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8), għandha tingħata attenzjoni speċjali għal dawn il-pazjenti u l-proporzjon tal-benefiċċju-riskju tat-trattament għandu jiġi eżaminat bir-reqqa u perijodikament.

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-ġħoti tad-dożi kliniċi rakkomandati u studji *in vitro* wrew li linaclotide la huwa substrat u lanqas inibitur/induttur tas-sistema tal-enzimi 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 f'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 ipprova ppurgar aktar frekwenti u aktar maħlul, kif ukoll aktar avvenimenti gastrointestinali avversi milli meta ttiehed fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.1). Il-kapsula għandha tittiehed 30 minuta qabel ikla (ara sezzjoni 4.2).

It-trattament 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 orali oħra jista' jiġi affettwat. L-effikaċja ta' kontraċettivi orali tista' titnaqqas u l-użu ta' metodu kontraċettiv addizzjonali huwa rrakkomandat sabiex jiġi impedit in-nuqqas ta' suċċess ta' kontraċezzjoni orali (ara l-informazzjoni tal-ġhoti b'riċetta tal-kontraċettiv orali). Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jingħataw b'riċetta ta' prodotti mediċinali assorbiti fil-passaġġ intestinali b'indici terapewtiku dejjaq bħal levothyroxine minhabba li l-effikaċja tagħhom tista' titnaqqas.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' linacotide f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax Constella waqt it-tqala.

Treddigh

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

L-effett ta' linacotide jew tal-metabolit tiegħu fuq il-produzzjoni tal-ħalib f'nisa li qed ireddgħu ma ġiex studjat.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Linacotide ġie mogħti b'mod orali lil 1 166 pazjent b'IBS-C fi studji kliniċi kkontrollati. Minn dawn il-pazjenti, 892 pazjent irċevew Linacotide 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 fl-intensità, li seħhet f'inqas minn 20% tal-pazjenti. F'każijiet rari u aktar severi, dan jista' – bħala konsegwenza – iwassal għal okkorrenza ta' deidratazzjoni, ipokalemija, tnaqqis tal-bikarbonati fid-dem, sturdament u pressjoni ortostatika baxxa.

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

Tabella elenkata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrappurtati fi studji kliniċi u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (Tabella 1) 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).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq bid-doża rakkomandata ta' 290 mikrogramma kuljum

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Gastroenterite virali			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Ipokaliġja Deidratazzjoni Tnaqqis fl-aptit		
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament			
Disturbi vaskulari			Pressjoni ortostatika baxxa		
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Ugħigh addominali Gass fl-istonku Distensjoni addominali	Inkontinenza tal-ippurgar Ħtiegħa urgenti biex tmur tipporga Ħruġ ta' demm mill-parti ta' isfel tal-passaġġ gastrointestinali li jinkludi emorraġġja mil-murliti u emorraġġja mir-rektum Dardir Rimettar	Perforazzjoni gastrointestinali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			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 ttrattati esperjenzaw dijarea severa u 5% tal-pazjenti waqqfu t-ttrattament minhabba dijarea fi studji kliniċi.

Il-maġġoranza tal-każijiet irrappurtati ta' dijarea kienu ħfief (43%) sa moderati (47%); 2% tal-pazjenti ttrattati kellhom dijarea severa. Madwar nofs l-episodji ta' dijarea bdew fl-ewwel ġimgħa tat-ttrattament.

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 ttrattati b'linacotide).

Ħamsa fil-mija tal-pazjenti fl-istudji kliniċi waqqfu t-ttrattament minhabba d-dijarea. F'dawk il-pazjenti li d-dijarea wasslithom biex iwaqqfu t-ttrattament, din għaddiet wara f'tit jiem mill-waqfien tat-ttrattament.

Pazjenti anzjani (>65 sena), bi pressjoni għolja u dijabetiċi rrapportaw dijarea b' mod iżjed frekwenti meta mqabbla mal-popolazzjoni b' 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 mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 esaġerazzjoni tal-effetti farmakodinamiċi magħrufa tal-prodott mediċinali, b' mod ewlieni dijarea. Fi studju fuq voluntiera f' 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 irrapportat b' mod komuni.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għall-istitikezza, mediċini oħrajn kontra l-istitikezza, Kodiċi ATC: A06AX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Linacotide huwa peptide sintetiku ta' 14-amino acid strutturalment relatat mal-familja endoġena tal-peptide guanylin. Kemm linacotide kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu jehlu mar-riċettur GC-C, fuq is-superfiċje luminali tal-epitelju intestinali. Bl-azzjoni tiegħu f' GC-C, linacotide ntvera li jnaqqas l-uġiġ vixxerali u jżid it-tmexxija mill-passaġġ gastrointestinali f' mudelli tal-annimali u jżid il-passaġġ mill-kolon fil-bnedmin. L-attivazzjoni ta' GC-C twassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' cyclic guanosine monophosphate (cGMP), kemm b' mod ekstraċċellulari kif ukoll b' mod intraċċellulari. Is-cGMP ekstraċċellulari jnaqqas l-attività tal-fibri tal-uġiġ, li jwassal għal tnaqqis fl-uġiġ vixxerali f' mudelli tal-annimali. Is-cGMP intraċċellulari jikkawża t-tnixxija ta' chloride u ta' bicarbonate għal ġol-lumen intestinali, permezz tal-attivazzjoni tar-regolatur tal-konduttanza transmembranja ta' fibrozi ċistika (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), li jwassal għal żieda fil-fluwidu intestinali u passaġġ aċċellerat.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studju cross-over tal-interazzjoni mal-ikel, 18-il individwu f' saħħithom ingħataw Constella 290 mikrogramma għal 7 ijiem kemm fuq stonku vojta kif ukoll wara l-ikel. It-tehid 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-tehid tiegħu fuq stonku vojta.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' linaclotide giet 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), 804 pazjenti ngħataw trattament b'Constella 290 mikrogramma jew placebo darba kuljum għal 26 ġimgħa. Fit-tieni studju kliniku (studju 2), 800 pazjent ingħataw trattament għal 12-il ġimgħa, u mbagħad reġgħu ntgħażlu b'mod każwali għal perjodu ta' trattament addizzjonali ta' 4 ġimgħat. Matul il-perjodu fil-linja bażi ta' ġimgħtejn ta' qabel it-trattament, il-pazjenti kellhom punteġġ medju ta' 5.6 (skala minn 0 sa 10) ta' wġiġħ addominali bi 2.2% ta' granet mingħajr uġiġħ addominali, punteġġ medju ta' 6.6 (skala minn 0 sa 10) għal nefha addominali, u medja ta' 1.8 għal 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 punti (kriterji li jikkorrispondu għal popolazzjoni ta' IBS moderata għal severa), < 3 ippurgar shih u ≤ 5 SBMs fil-ġimgħa matul perjodu fil-linja bażi ta' ġimgħtejn.

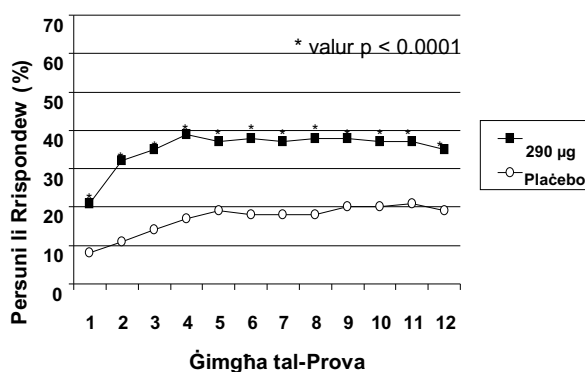
Il-punti aħħarin koprimarji fiż-żewġ studji kliniċi kienu r-rata ta' persuni li rrispondew bi grad ta' solliev mill-IBS wara 12-il ġimgħa u r-rata ta' persuni li rrispondew għall-uġiġħ/skumdità addominali wara 12-il ġimgħa. Il-grad ta' solliev għall-IBS ta' persuna li rrispondiet kien pazjent li kellu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

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

Għad-data 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 trattament bil-placebo wrew rispons għall-grad ta' solliev mill-IBS ($p < 0.0001$) u għall-uġiġħ/skumdità addominali ($p < 0.0001$) rispettivament.

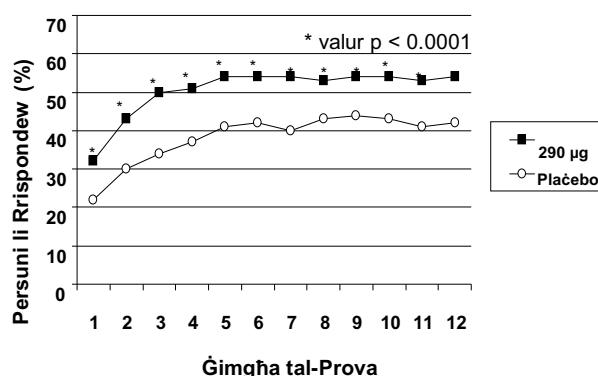
Fiż-żewġ studji, dan it-titjib deher sa ġimgħa 1 u kien sostnut tul il-perjodi shah tat-trattament (Figuri 1 u 2). Linaclotide ntweri li ma jikkawżax effett ta' rebound meta t-trattament twaqqaf wara 3 xhur ta' trattament kontinwu.

Fig. 1 Persuni li rrispondew bi grad ta' solliev mill-IBS



Studji kliniċi miġburin flimkien ta' Fażi 3 dwar l-effikaċja
(Studju 1 u 2) Approċċ OC (Popolazzjoni ITT)

Fig 2. Persuni li rrispondew għall-uġigh/skumdità addominali



Studji kliniċi miġburin flimkien ta' Fażi 3 dwar l-effikaċja (Studju 1 u 2)
Approċċ OC (Popolazzjoni ITT)

Sinjali u sintomi oħra ta' IBS-C fosthom nefha addominali, il-frekwenza ta' ippurgar shiħ (CSBM), it-tqanżiħ, il-konsistenza tal-ippurgar, marru għall-aħjar fil-pazjenti li ngħataw trattament b'linacotide vs. il-placebo ($p < 0.0001$) kif muri fit-tabella li ġejja. Dawn l-effetti ntlahqu fl-ewwel ġimgha u kienu sostnuti matul il-perjodi kollha tat-trattament.

Effett ta' linacotide fuq is-sintomi tal-IBS-C matul l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament fl-istudji kliniċi miġburin flimkien ta' fażi 3 dwar l-effikaċja (studji 1 u 2).

Parametri sekondarji prinċipali tal-effikaċja	Placebo (N =797)			Linacotide (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 addominali (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*
Tqanżiħ (skala ordinali ta' 5 punti)	3.5	2.8	- 0.6	3.6	2.2	-1.3	-0.6*

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

CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movement - Ippurgar spontanju komplet

It-trattament b'linacotide rriżulta wkoll f'titjib sinifikanti fil-kejl tal-Kwalità tal-Hajja validat u speċifiku għall-marda (IBS-QoL; $p < 0.0001$), u l-EuroQoL ($p = 0.001$). Inkiseb rispons klinikament sinifikanti fl-IBS-QoL globali (differenza ta' >14-il punt) f'54% tal-pazjenti li ngħataw trattament b'linacotide vs. 39% fil-pazjenti li ngħataw il-placebo.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Wara doži singoli sa 966 mikrogramma u doži multipli sa 290 mikrogramma ta' linacotide, 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/jum, linacotide nstab fi 2 biss minn 18-il persuna f'konċentrazzjonijiet ftit oghla mil-limitu ta' taħt tal-kwantifikazzjoni ta' 0.2 ng/mL (il-konċentrazzjonijiet kienu jvarjaw minn 0.212 sa 0.735 ng/mL). Fiz-żewġ studji importanti ħafna ta' fażi 3 li fihom il-pazjenti ngħataw 290 mikrogramma ta' linacotide darba kuljum, linacotide nstab biss fi 2 minn 162 pazjent madwar sagħtejn wara d-doża inizjali ta' linacotide (il-konċentrazzjonijiet kienu 0.241 ng/mL sa 0.239 ng/mL) u fl-ebda wieħed mill-162 pazjent wara 4 ġimgħat ta' trattament. Il-metabolit attiv ma nstab fl-ebda wieħed mill-162 pazjent fi kwalunkwe punt taż-żmien.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Linacotide jiġi metabolizzat lokalmment fil-passaġġ gastrointestinali għall-metabolit attiv primarju tiegħu, des-tyrosine. Kemm linacotide kif ukoll il-metabolit attiv des-tyrosine jiġu mnaqqsa u proteolizzati b'mod enzimatiċu fl-apparat gastrointestinali għal peptides iżgħar u amino acids li jinsabu b'mod naturali.

L-attività inibitorja potenzjali ta' linacotide u tal-metabolit attiv primarju tiegħu MM-419447 fuq it-trasportaturi tal-effluss uman BCRP, MRP2, MRP3, u MRP4 u t-trasportaturi tat-teħid uman 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 uman studjati f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effett ta' linacotide 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 linacotide u l-metabolit des-tyrosine mhumiex inibituri jew indutturi tas-sistema tal-enzimi taċ-ċitokrom P450.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 2 897 mikrogramma ta' linacotide f'jum 8, wara kors ta' 7 ijiem ta' 290 mikrogramma/jum fi 18-il voluntier f'saħħithom, madwar 3 sa 5% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar, tista' tgħid kollha kemm hi fil-metabolit attiv 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' linacotide 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 renali

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

Indeboliment epatiku

Constella ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku. Linacotide rari jinstab fil-plażma u ma jiġix metabolizzat mill-enzimi taċ-ċitokrom P450 fil-fwied, għalhekk, indeboliment epatiku mhuwiex mistenni li jaffettwa l-metaboliżmu jew l-eliminazzjoni tal-medicina prinċipali jew tal-metabolit tagħha.

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

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi 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 FARMAĊEWTIKU

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' ammonja solution
Potassium hydroxide
Titanium dioxide (E171)
Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Flixxun mhux miftuħ għal 28, 90 u pakkett multiplu li fih 112-il kapsula (4 pakketti ta' 28): 3 snin.
Flixxun mhux miftuħ għal 10 kapsuli: Sentejn.
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-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

Flixkun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'sigill li jipprevjeni kwalunkwe tbaġġbis u għeluq li ma jinfetgħx mit-tfal, flimkien ma' bott dessikanti wieħed 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
Il-Ġermanja

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 ta' Novembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' 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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA 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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA 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

Tiblox id-dessikant.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Ġaladarba jinfetħ, 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. PREKAWZZJONIJIET 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
Il-Ġermanja

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 inkluż.

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 iebssa.

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Tiblox id-dessikant.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, 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. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

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

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

Tiblox id-dessikant.

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 jinfetħ, uża fi żmien 18-il ġimġha.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

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

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

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

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

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
TIKKETTA TAL-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 jintlaħaqx 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. PREKAWZZJONIJIET 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 (bħala logo)

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 kapsula (4 pakketti ta' 28)

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 tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet 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 effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Constella u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Constella
3. Kif għandek tiehu Constella
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Constella
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Constella u għalxiex jintuza

Għalxiex jintuza Constella

Constella fih is-sustanza attiva linaclotide. Jintuza biex jittratta s-sintomi tas-sindrome tal-imsaren irritabbli (hafna drabi msejjah 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:

- ugiġh fl-istonku jew fiż-żaqq,
- sensazzjoni ta' nefha addominali,
- ippurgar mhux frekwenti, iebes, żgħir jew qisu pritkuni (boċċi żgħar)

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

Kif jahdem Constella

Constella jaġixxi lokalment fl-imsaren tiegħek u jgħinek thoss inqas ugiġh u inqas nefha addominali, u biex tregġa' lura l-funzjonament normali tal-imsaren tiegħek. Ma jigix assorbit fil-gisem, iżda jehel ma' riċettur jismu guanylate cyclase C fuq is-superfiċje tal-imsaren tiegħek. Billi jehel ma' dan ir-riċettur, jimblokka s-sensazzjoni ta' wgiġh u jhalli l-likwidu jidhol mill-gisem għall-imsaren, b'hekk irattab l-ippurgar u jzid il-movimenti tal-imsaren tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Constella

Tihux Constella

- jekk inti allergiku għal linaclotidejew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (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. Minhabba 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 mahlul għal 7 ijiem jew aktar), jekk jogħġbok tkomplix tiegħu Constella u kkuntattja lit-tabib tiegħek (ara Sezzjoni 4). Ara li tixrob ħafna fluwidi sabiex tagħmel tajjeb għall-ilma u elettroliti bħall-potassju li tiflew minhabba d-dijarea.

Jekk ikollok sintomi severi fl-istonku li jdumu jew jaqilbu għall-aġġar, ieqaf fuq 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, minhabba 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 minhabba 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 minhabba 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 tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu 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 tiegħu.
 - Mediċini li jeħtieġu attenzjoni u dożaġġ eżatt, bħal levothyroxine (ormon sabiex jittratta funzjoni mnaqqsa tal-glandola tat-tirojde).
- Xi mediċini jistgħu jżidu r-riskju ta' dijarea meta jittieħdu ma' Constella, bħal:
 - Mediċini li jittrattaw ulċeri fl-istonku jew produzzjoni eċċessiva ta' aċidu tal-istonku imsejhin Inibituri tal-Pompa tal-Proton.
 - Mediċini li jittrattaw uġiġħ u infjammazzjoni msejhin NSAIDs.
 - Lassattivi.

Constella ma' ikel

Constella jipproduċi movimenti tal-imsaren u dijarea (ippurgar mahlul) 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 ireddgħu.

Tiħux 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 ireddgħu u li diġà kienu qed jieħdu linacotide b'mod terapewtiku, la linacotide u lanqas il-metabolit attiv tiegħu ma nstabu fil-ħalib.

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

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 eżatt 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 bhas-soltu.

Jekk tieqaf tieħu Constella

Huwa preferibbli li tiddiskuti t-twaqqif tat-trattament mat-tabib tiegħek qabel ma fil-fatt tagħmel dan. Madankollu, it-trattament b'Constella jista' jitwaqqaf mingħajr periklu fi kwalunkwe ħin.

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.

Komuni hafna (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 mahlul b'mod frekwenti għal 7 ijiem jew aktar) u thossok stordut jew ihossok ħazin, tkomplix tieħu Constella u kkuntattja lit-tabib tiegħek.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ugiġh fl-istonku jew fiż-żaqq
- sensazzjoni ta' nefha addominali
- gass
- influwenza fl-istonku (gastroenterite virali)
- sensazzjoni ta' sturdament

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

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

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna):

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

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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-flixkun, il-kapsuli jridu jintużaw fi żmien 18-il ġimgħa.

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Constella

- Is-sustanza attiva hi linaclotide. Kull kapsula fiha 290 mikrogramma ta' linaclotide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra 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-kapsula: 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, ta' lewn abjad għal abjad maħmuġ-oranġjo u mmarkati bin-numru "290" b'linka griza.

Huma jiġu ppakkjati fi flixkun abjad tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'sigill li jipprevjeni kwalunkwe tbaġħbis u għatu bil-kamin li ma jinfetax mit-tfal, flimkien ma' bott dessikanti wieħed 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-Tqeghid fis-Suq

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

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

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

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

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Biex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-Braille, b'tipa kbira jew b'awdjo, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.