

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 290 microgram linaclotide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte tot gebroken wit/oranje ondoorzichtige capsule (18 mm x 6,35 mm) met het opschrift “290” in grijze inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Constella is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met constipatie (IBS-C) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één capsule (290 microgram) éénmaal daags.

Artsen dienen regelmatig de behoefte aan een verdere behandeling te evalueren. De werkzaamheid van linaclotide is vastgesteld in dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van maximaal 6 maanden. Indien de patiënt geen verbetering van de symptomen ondervindt na 4 weken behandeling, moet hij/zij opnieuw worden onderzocht en dienen het voordeel en de risico's van een verdere behandeling opnieuw te worden overwogen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Hoewel geen dosisaanpassingen vereist zijn, dient de behandeling voor oudere patiënten zorgvuldig onder toezicht te blijven en regelmatig te worden geherevalueerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Constella bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De capsule dient ten minste 30 minuten vóór een maaltijd te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een bekende of vermoedelijke mechanische gastro-intestinale obstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Constella dient te worden gebruikt nadat ziekten van de organen uitgesloten zijn en een diagnose van matige tot ernstige IBS-C is gesteld (zie rubriek 5.1).

De patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat diarree en lage gastro-intestinale bloeding kan optreden tijdens de behandeling. Zij moeten geïnstrueerd worden om hun arts te informeren bij ernstige of langdurige diarree of lage gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.8).

Bij langdurige (d.w.z. langer dan 1 week) of ernstige diarree moet medisch advies worden ingewonnen en moet tijdelijke stopzetting van linaclotide worden overwogen tot de diarree verdwenen is. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten die vatbaar zijn voor een verstoring van de water- of elektrolytenhuishouding (bijv. ouderen, patiënten met hart- en vaatandoeningen, diabetes, hoge bloeddruk) en een elektrolytencontrole moet worden overwogen.

Er zijn gevallen van intestinale perforatie gerapporteerd na gebruik van linaclotide bij patiënten met aandoeningen die kunnen worden geassocieerd met lokale of diffuse zwakte van de darmwand. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken in geval van ernstige, langdurige of verergerende buikpijn. De behandeling met linaclotide moet worden gestopt als deze symptomen voorkomen.

Linaclotide is nog niet onderzocht bij patiënten met chronische ontstekingsaandoeningen van het maag-darmkanaal, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa; daarom wordt het gebruik van Constella afgeraden bij deze patiënten.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten (zie rubriek 5.1). Vanwege het hogere risico op diarree dat werd waargenomen in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8), dient aan deze patiënten speciale aandacht te worden besteed en moeten voordelen en risico's zorgvuldig en regelmatig worden afgewogen.

Pediatrische patiënten

Constella mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat het nog niet is onderzocht bij deze populatie. Aangezien bekend is dat de GC-C-receptor op jonge leeftijd overexpressie vertoont, kunnen kinderen jonger dan 2 jaar bijzonder gevoelig zijn voor de effecten van linaclotide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Linaclotide is zelden detecteerbaar in plasma na toediening van de aanbevolen klinische doses en *in vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat linaclotide noch een substraat noch een remmer/inductor is van het cytochroom P450-enzymstelsel en geen wisselwerking aangaat met een reeks van vaak voorkomende uitstroom- en opnametransporteiwitten (zie rubriek 5.2).

Een klinisch onderzoek naar de wisselwerking met voedsel bij gezonde proefpersonen toonde aan dat linaclotide, gebruikt bij therapeutische doses, niet detecteerbaar was in het plasma, noch in gevoede noch in nuchtere toestand. Het gebruik van Constella in gevoede toestand ging gepaard met een frequentere en slappere ontlasting, alsook meer gastro-intestinale bijwerkingen, dan wanneer het in nuchtere toestand werd

ingenomen (zie rubriek 5.1). De capsule dient 30 minuten vóór een maaltijd te worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Een gelijktijdige behandeling met protonpompremmers, laxeremiddelen of niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kan het risico op diarree verhogen. Als Constella gelijktijdig met dergelijke middelen wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

In gevallen van ernstige of langdurige diarree kan de absorptie van andere orale geneesmiddelen worden beïnvloed. De werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen kan verminderd zijn en het gebruik van een extra anticonceptiemethode is aanbevolen ter preventie van een mogelijk falen van de orale anticonceptie (zie de bijsluiters van het orale anticonceptiemiddel). Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die in het spijsverteringskanaal worden geabsorbeerd, zoals levothyroxine, omdat hun werkzaamheid verminderd kan zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van linaclotide bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Constella te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Constella wordt minimaal geabsorbeerd na orale toediening. In een onderzoek bij zeven vrouwen die uitsluitend borstvoeding gaven en die al therapeutisch linaclotide gebruikten, werden noch linaclotide, noch de actieve metaboliet daarvan in de moedermelk waargenomen. Daarom wordt niet verwacht dat zuigelingen bij borstvoeding worden blootgesteld aan linaclotide en kan Constella tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Het is niet onderzocht wat de effecten zijn van linaclotide of diens metaboliet op de melkproductie bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wijst erop dat er geen effect is op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Constella heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Linaclotide werd oraal toegediend aan 1166 patiënten met IBS-C in gecontroleerde klinische onderzoeken. Van deze patiënten kregen 892 onder hen linaclotide in de aanbevolen dosis van 290 microgram per dag. De totale blootstelling in het klinisch ontwikkelingsplan overschreed 1500 patiëntjaren. De meest gemelde bijwerking die geassocieerd werd met de behandeling met Constella was diarree, hoofdzakelijk licht tot matig in intensiteit, die bij minder dan 20 % van de patiënten optrad. In zeldzame en meer ernstige gevallen, kan dit – als consequentie – leiden tot het optreden van dehydratie, hypokaliëmie, daling van de concentratie bicarbonaat in het bloed, duizeligheid, en orthostatische hypotensie.

Andere vaak voorkomende bijwerkingen (>1 %) waren buikpijn, een opgezette buik en winderigheid.

Tabel met de bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld in klinische onderzoeken met de aanbevolen dosis van 290 microgram per dag, met frequenties als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Virale gastro-enteritis			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypokaliëmie Dehydratie Verminderde eetlust		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid			
Bloedvat-aandoeningen			Orthostatische hypotensie		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree	Buikpijn Winderigheid Opgezette buik	Fecale incontinentie Ontlastingsaandrang Lage gastro-intestinale bloeding, waaronder bloeding van de aambeien en rectale bloeding Misselijkheid Braken	Gastro-intestinale perforatie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Urticaria		Huiduitslag
Onderzoeken				Daling van bicarbonaat in het bloed	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree is de meest voorkomende bijwerking en strookt met de farmacologische werking van het werkzame bestanddeel. In klinische onderzoeken kreeg 2 % van de behandelde patiënten ernstige diarree en stopte 5 % van de patiënten de behandeling vanwege diarree.

De meerderheid van de gemelde gevallen van diarree was licht (43 %) tot matig (47 %); 2 % van de behandelde patiënten kreeg ernstige diarree. Ongeveer de helft van de diarree-episoden begon in de eerste behandelingsweek.

De diarree verdween binnen zeven dagen bij ongeveer een derde van de patiënten, maar bij 80 patiënten (50%) duurde de diarree meer dan 28 dagen (overeenkomend met 9,9% van alle patiënten die met linaclotide behandeld werden).

In klinische onderzoeken staakte 5 % van de patiënten de behandeling vanwege diarree. Bij patiënten die de behandeling moesten stopzetten wegens diarree, verdween deze een paar dagen na stopzetting van de behandeling.

Ouderen (>65 jaar), patiënten met hypertensie en patiënten met diabetes meldden vaker diarree in vergelijking met de algemene IBS-C-populatie geïnccludeerd in de klinische onderzoeken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Een overdosis kan leiden tot symptomen die optreden als gevolg van een versterking van de bekende farmacodynamische effecten van het geneesmiddel, hoofdzakelijk diarree. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers die een enkele dosis van 2897 microgram kregen (tot 10 maal de aanbevolen therapeutische dosis) strookte het veiligheidsprofiel bij deze proefpersonen met dat van de algemene populatie, met diarree als de meest gemelde bijwerking.

Bij een eventuele overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en dienen zo nodig ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstipatie, andere geneesmiddelen voor obstipatie, ATC-code: A06AX04

Werkingsmechanisme

Linaclotide is een guanylaatcyclase-C-receptoragonist (GC-C-receptoragonist) met visceraal analgetische evenals secretorische werking.

Linaclotide is een uit 14 aminozuren bestaande synthetische peptide die structureel verwant is aan de endogene guanyline peptidengroep. Zowel linaclotide als de actieve metaboliet ervan binden zich aan de GC-C-receptor, op het lumenale oppervlak van het darmepitheel. Door zijn werking op de GC-C blijkt linaclotide in diersystemen viscerale pijn te doen verminderen en de gastro-intestinale transit te verhogen en bij de mens de colontransit te verhogen. De activering van GC-C leidt tot verhoogde concentraties van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), zowel extracellulair als intracellulair. Extracellulair cGMP doet de pijnvezelactiviteit dalen, wat in diersystemen tot verminderde viscerale pijn leidde. Intracellulair cGMP veroorzaakt afscheiding van chloride en bicarbonaat in het intestinale lumen, door activering van de cystische fibrose transmembraan geleidingsregulator (CFTR), wat tot een toename in intestinaal vocht en een versnelde transit leidt.

Farmacodynamische effecten

In een cross-overonderzoek naar de wisselwerking met voedsel kregen 18 gezonde proefpersonen Constella 290 microgram gedurende 7 dagen, zowel in gevoede als in nuchtere toestand. Wanneer Constella onmiddellijk na een vetrijk ontbijt werd ingenomen, was de ontlasting frequenter en slapper, en traden er meer gastro-intestinale bijwerkingen op, dan wanneer het in nuchtere toestand werd ingenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van linaclotide werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met IBS-C. In één klinisch onderzoek (onderzoek 1) werden 802 patiënten gedurende 26 weken behandeld met Constella 290 microgram of placebo éénmaal daags. In het tweede klinische onderzoek (onderzoek 2) werden 800 patiënten behandeld gedurende 12 weken en daarna opnieuw gerandomiseerd voor een bijkomende behandelingsperiode van 4 weken. Tijdens de twee weken durende baselineperiode vóór de behandeling hadden de patiënten een gemiddelde buikpijnscore van 5,6 (schaal 0-10) met 2,2 % buikpijnvrije dagen, een gemiddelde opgezette buik-score van 6,6 (schaal 0-10) en een gemiddelde van 1,8 spontane ontlastingen (SBM, spontaneous bowel movements) per week.

De karakteristieken van de patiëntenpopulatie die in klinische fase 3-onderzoeken was opgenomen, waren als volgt: gemiddelde leeftijd van 43,9 jaar [bereik van 18-87 jaar met 5,3 % $\geq$ 65 jaar], 90,1 % vrouwen. Alle patiënten beantwoordden aan de Rome II-criteria voor IBS-C en moesten een gemiddelde buikpijnscore van ≥ 3 aangeven op een numerieke beoordelingsschaal van 0 tot 10 punten (criteria die overeenstemmen met de populatie met matige tot ernstige IBS), < 3 volledige spontane ontlastingen en ≤ 5 SBM's per week tijdens een baselineperiode van 2 weken.

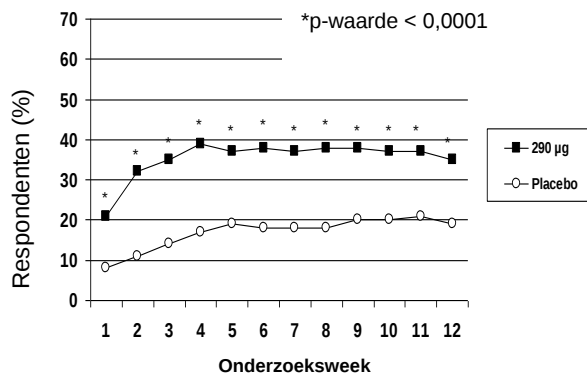
De co-primaire eindpunten in beide klinische onderzoeken waren het percentage respondenten met een graad van verlichting van IBS na 12 weken en het percentage respondenten met buikpijn/ongemak na 12 weken. Een respondent met een graad van verlichting van IBS was een patiënt die aanzienlijke of volledige verlichting ondervond gedurende ten minste 50 % van de behandelingsperiode; een respondent met buikpijn/ongemak was een patiënt die een verbetering van 30 % of meer ondervond gedurende ten minste 50 % van de behandelingsperiode.

Voor de gegevens na 12 weken, toont onderzoek 1 aan dat 39 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld een respons op de graad van verlichting van IBS vertoonde ($p < 0,0001$) ten opzichte van 17 % van de patiënten die met placebo waren behandeld en dat 54 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld een respons op buikpijn/ongemak ($p < 0,0001$) vertoonde ten opzichte van 39 % van de patiënten die met placebo waren behandeld. Onderzoek 2 toont aan dat 37 % van de met linaclotide behandelde patiënten een respons op de graad van verlichting van IBS ($p < 0,0001$) vertoonde ten opzichte van 19 % van de patiënten die met placebo waren behandeld en dat 55 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld een respons vertoonde op buikpijn/ongemak ($p < 0,0002$) ten opzichte van 42 % van de patiënten die met placebo waren behandeld.

Voor de gegevens na 26 weken, toont onderzoek 1 aan dat 37 % en 54 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld respectievelijk een respons op de graad van verlichting van IBS ($p < 0,0001$) en op buikpijn/ongemak ($p = 0,0001$) vertoonden ten opzichte van 17 % en 36 % van de patiënten die met placebo waren behandeld.

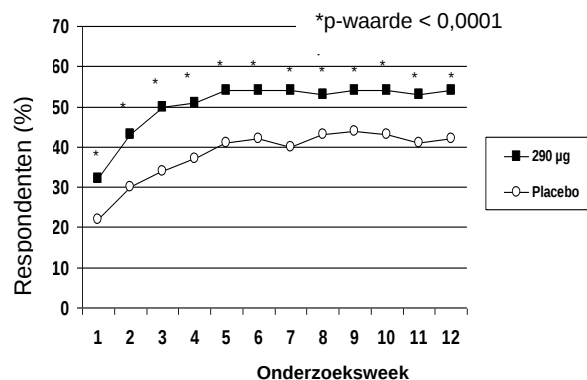
In beide onderzoeken werden deze verbeteringen waargenomen na week 1 en hielden ze aan voor de volledige behandelingsperioden (afbeelding 1 en 2). Linaclotide bleek geen reboundeffect te veroorzaken wanneer de behandeling werd gestopt na 3 maanden ononderbroken behandeling.

Afb. 1 Responsgraad van verlichting van IBS



Gepoolde klinische fase III-onderzoeken naar de werkzaamheid (onderzoek 1 en 2)
OC-aanpak (ITT-populatie)

Afb. 2 Respons buikpijn/ongemak



Gepoolde klinische fase III-onderzoeken naar de werkzaamheid (onderzoek 1 en 2)
OC-aanpak (ITT-populatie)

Andere klachten en symptomen van IBS-C, waaronder een opgezette buik, frequentie van volledige spontane ontlasting (CSBM), persen, consistentie van de ontlasting, werden beter bij met linaclotide behandelde patiënten in vergelijking met placebo ($p < 0,0001$), zoals getoond in de volgende tabel. Deze effecten werden bereikt na 1 week en hielden aan gedurende de volledige behandelingsperiodes.

Het effect van linaclotide op de symptomen van IBS-C tijdens de eerste 12 weken van de behandeling in de gepoolde klinische fase 3-onderzoeken naar de werkzaamheid (onderzoek 1 en 2).

Belangrijkste secundaire werkzaamheidsparameters	Placebo (N =797)			Linaclotide (N =805)			Gemiddeld verschil Kleinste kwadraten
	Baseline Ge-middelde	12 weken Ge-middelde	Verandering t.o.v. baseline Ge-middelde	Baseline Ge-middelde	12 weken Ge-middelde	Verandering t.o.v. baseline Ge-middelde	
Opgezet buik (NRS van 11 punten)	6,5	5,4	– 1,0	6,7	4,6	– 1,9	– 0,9*
CSBM/week	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Consistentie van de ontlasting (BSFS-score)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Persen (ordinale schaal van 5 punten)	3,5	2,8	– 0,6	3,6	2,2	– 1,3	– 0,6*

*p<0,0001, linaclotide vs. placebo. LS: Least Square (Kleinste kwadraat)

CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movement (Volledige spontane ontlasting)

De behandeling met linaclotide leidde ook tot aanzienlijke verbeteringen van de gevalideerde en ziektespecifieke maatstaf van de levenskwaliteit (IBS-QoL; p<0,0001) en EuroQoL (p = 0,001). Een klinisch betekenisvolle respons in algemene IBS-QoL (> 14 punten verschil) werd bereikt bij 54 % van de met linaclotide behandelde patiënten vs. 39 % van de met placebo behandelde patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Constella in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met functionele constipatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Over het algemeen is linaclotide minimaal detecteerbaar in plasma na therapeutische orale doses en daarom kunnen geen standaard farmacokinetische parameters worden berekend.

Na enkelvoudige doses van maximaal 966 microgram en meervoudige doses van maximaal 290 microgram linaclotide waren er geen detecteerbare plasmaconcentraties van het werkzame bestanddeel zelf noch van de actieve metabooliet (destyrosine). Wanneer 2897 microgram werd toegediend op dag 8, na een 7 dagen durende kuur van 290 microgram/dag, was linaclotide detecteerbaar bij slechts 2 van de 18 proefpersonen in concentraties die net boven de laagste kwantificatiegrens van 0,2 ng/ml lagen (concentraties lagen in het bereik van 0,212 tot 0,735 ng/ml). In de twee belangrijkste fase 3-onderzoeken waarin aan de patiënten doses van 290 microgram linaclotide eenmaal daags werden toegediend, was linaclotide slechts detecteerbaar bij 2 van de 162 patiënten ongeveer 2 uur na de initiële dosis linaclotide (concentraties lagen tussen 0,241 ng/ml tot 0,239 ng/ml) en bij geen van de 162 patiënten na 4 weken behandeling. De actieve metabooliet werd bij geen van de 162 patiënten gedetecteerd, op geen enkel tijdstip.

Distributie

Aangezien linaclotide zelden detecteerbaar is in plasma na therapeutische doses, zijn geen standaard onderzoeken naar de distributie uitgevoerd. Naar verwachting wordt linaclotide verwaarloosbaar of niet systemisch verdeeld.

Biotransformatie

Linaclotide wordt lokaal gemetaboliseerd binnen het maag-darmstelsel tot zijn actieve primaire metaboliet, destyrosine. Zowel linaclotide als de actieve metaboliet destyrosine worden verlaagd en enzymatisch geproteolyseerd binnen het maag-darmstelsel naar kleinere peptiden en van nature voorkomende aminozuren.

De mogelijke remmende werking van linaclotide en van zijn actieve primaire metaboliet, MM-419447, op de humane uitstroomtransporteiwitten BCRP, MRP2, MRP3 en MRP4 en de humane opnametransporteiwitten OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 en OCTN1 werd *in vitro* onderzocht. De resultaten van dit onderzoek hebben aangetoond dat geen van beide peptiden een remmer is van de vaak voorkomende uitstroom- en opnametransporteiwitten onderzocht in klinisch relevante concentraties.

Het effect van linaclotide en van zijn metabolieten bij de remming van de vaak voorkomende intestinale enzymen (CYP2C9 en CYP3A4) en leverenzymen (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) of bij de inductie van leverenzymen (CYP1A2, 2B6 en 3A4/5) werd *in vitro* onderzocht. De resultaten van deze onderzoeken toonden aan dat linaclotide en de metaboliet destyrosine geen remmers of inductoren zijn van het cytochroom P450-enzymstelsel.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 2897 microgram linaclotide op dag 8, na een 7 dagen durende kuur van 290 microgram/dag bij 18 gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 3 tot 5 % van de dosis teruggevonden in de feces, nagenoeg volledig in de vorm van de actieve metaboliet destyrosine.

Leeftijd en geslacht

Klinische onderzoeken om de impact van leeftijd en geslacht op de klinische farmacokinetiek van linaclotide te bepalen werden niet uitgevoerd, omdat het middel zelden detecteerbaar is in plasma. Geslacht zal naar verwachting geen invloed hebben op de dosering. Voor informatie gerelateerd aan de leeftijd, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8.

Nierfunctiestoornis

Constella werd niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aangezien Linaclotide zelden detecteerbaar is in plasma wordt niet verwacht dat een nierfunctiestoornis invloed heeft op de klaring van het werkzame bestanddeel of van de metaboliet ervan.

Leverfunctiestoornis

Constella werd niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Linaclotide is zelden detecteerbaar in plasma en wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450-leverenzymen. Daarom wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis invloed heeft op het metabolisme of de klaring van het werkzame bestanddeel of van de metaboliet ervan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose

Hypromellose 4-6 mPa – vervanging van type 2910

Calciumchloridedihydraat

Leucine

Omhulsel van de capsule

Titaniumdioxide (E171)

Gelatine

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Polyethyleenglycol

Inkt van de capsule

Schellak

Propyleenglycol

Geconcentreerde ammoniakoplossing

Kaliumhydroxide

Titaniumdioxide (E171)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles met 28 en 90, en multiverpakkingen met 112 (4 verpakkingen met 28) capsules: 3 jaar.

Ongeopende fles met 10 capsules: 2 jaar.

Na eerste opening: 18 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

De fles bevat één of meer verzegelde busjes silicagel om de capsules droog te houden. Laat de busjes in de fles zitten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte fles uit polyethyleen met een hoge dichtheid (HDPE) en met een knoeibestendige verzegeling en kindveilige sluiting, samen met één of meer busjes silicagel droogmiddel.

Verpakkingsgrootten: 10, 28 of 90 capsules en multiverpakkingen met 112 (4 verpakkingen met 28) capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße

67061 Ludwigshafen

Deutschland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/801/001

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 2012
Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).