

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Constella 290 microgrammi capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 290 microgrammi di linaclotide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

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

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Pazienti con ostruzione gastrointestinale meccanica accertata o presunta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

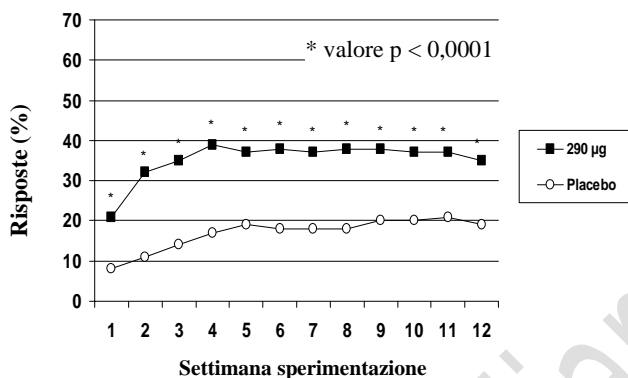
Gli endpoint co-primari in entrambi gli studi clinici erano il grado del tasso di risposta al sollievo dai sintomi dell'IBS a 12 settimane e il tasso di risposta al dolore addominale/fastidio a 12 settimane. Un grado di risposta al sollievo dai sintomi dell'IBS corrispondeva a un paziente considerevolmente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

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

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

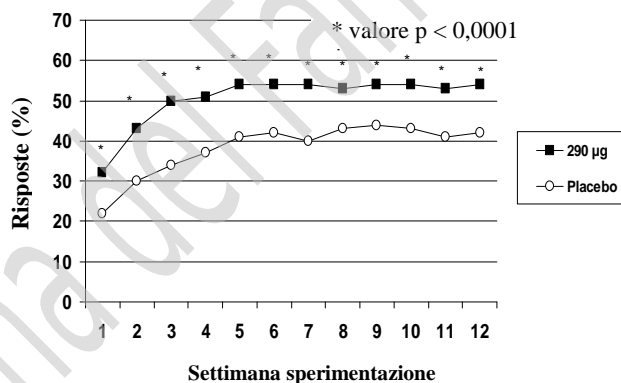
In entrambi gli studi, questi miglioramenti sono stati riscontrati entro la settimana 1 e mantenuti per tutto il periodo di trattamento (Figura 1 e 2). Linaclotide non ha dimostrato di causare effetto rebound quando il trattamento è stato interrotto dopo 3 mesi di trattamento costante.

Fig. 1 Grado di risposta con sollievo



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

Fig. 2 Risposta dolore/fastidio addominale



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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

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

Eliminazione

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

Età e sesso

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

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

Rivestimento della capsula

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

Inchiostro della capsula

gommalacca

glicole propilenico

soluzione concentrata di ammoniaca

idrossido di potassiobiossido di titanio (E171)

ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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

Flacone non aperto da 10 capsule: 2 anni.

Dopo la prima apertura: 18 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße

67061 Ludwigshafen

Germania

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

EU/1/12/801/001

EU/1/12/801/002

EU/1/12/801/004

EU/1/12/801/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 novembre 2012

Data del rinnovo più recente: 28 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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