

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Constella 290 mikrogramov tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 290 mikrogramov linaklotidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biela až takmer bielo-oranžová, nepriehľadná kapsula (18 mm x 6,35 mm) označená „290“ sivým atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Constella je indikovaná dospelým na symptomatickú liečbu mierneho až závažného syndrómu dráždivého čreva so zápchou (IBS-C).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kapsula (290 mikrogramov) jedenkrát denne. Lekári majú pravidelne hodnotiť potrebu pokračovania v liečbe. Účinnosť linaklotidu sa stanovila v dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s trvaním do 6 mesiacov. Ak u pacienta po 4 týždňoch liečby nedochádza k zlepšeniu jeho symptómov, pacient sa má opätovne vyšetriť a má sa opätovne zväžiť prínos pokračovania v liečbe.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Hoci sa u starších pacientov nevyžaduje úprava dávkovania, liečba musí byť dôkladne sledovaná a pravidelne prehodnocovaná (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Constelly u detí vo veku od 0 do 18 rokov nie je doteraz stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Tento liek sa nemá používať u detí a dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1).

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Kapsula sa má užívať aspoň 30 minút pred jedlom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na linaklotid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so známou mechanickou gastrointestinálnou obštrukciou alebo pri jej podozrení.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Constella sa má použiť až po tom, ako boli vylúčené choroby orgánov a stanovená diagnóza IBS-C (pozri časť 5.1).

Pacienti majú byť oboznámení o možnom výskyte hnačky a krvácania v dolnej časti gastrointestinálneho traktu počas liečby. Majú byť poučení o tom, aby informovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytne závažná alebo pretrvávajúca hnačka, alebo krvácanie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.8).

Ak sa vyskytne pretrvávajúca (napr. dlhšie než 1 týždeň) alebo závažná hnačka, má sa vyhľadať lekárska pomoc a zvážiť dočasné vysadenie linaklotidu, až kým epizóda hnačky neprejde. Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí sú náchylní na poruchu rovnováhy vody alebo elektrolytov (napr. starší pacienti, pacienti s kardiovaskulárnymi (KV) ochoreniami, diabetom, hypertenziou) a má sa zvážiť kontrola elektrolytov.

Boli hlásené prípady perforácie čriev po užití linaklotidu u pacientov so stavmi, ktoré môžu byť spojené s lokalizovanou alebo difúznou slabosťou črevnej steny. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc v prípade závažnej, pretrvávajúcej alebo zhoršujúcej sa bolesti v oblasti brucha. V prípade výskytu takýchto príznakov sa má liečba linaklotidom zastaviť.

U pacientov s chronickými zápalovými ochoreniami črevného traktu ako je Crohnova choroba a ulcerózna kolitída sa linaklotid neskúmal; preto sa použitie Constelly u týchto pacientov neodporúča.

Starší pacienti

U starších pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 5.1). U týchto pacientov je potrebná zvýšená pozornosť a starostlivé a pravidelné vyhodnotenie pomeru rizika voči prínosom liečby, pretože v klinických skúšaní bolo pozorované vyššie riziko hnačky (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Constella sa nemá používať u detí a dospelých, pretože sa v tejto skupine pacientov neskúmala. Keďže je známa nadmerná expresia GC-C receptora v ranom veku, deti mladšie ako 2 roky môžu byť obzvlášť citlivé na účinky linaklotidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonalí sa žiadne interakčné štúdie. Linaklotid je po podaní odporučených klinických dávok zriedkavo v plazme detekovateľný a štúdie *in vitro* ukázali, že linaklotid nie je ani substrátom, ani inhibítorom/induktorom enzýmového systému cytochrómu P450 a nespôsobuje interakcie so sériou bežných efluxných transportérov a transportérov spätného vychytávania (pozri časť 5.2).

Klinická štúdia interakcií s jedlom so zdravými jedincami ukázala, že linaklotid nebol pri terapeutických dávkach v plazme detekovateľný ani v stave nasýtenia, ani v stave na lačno. Užívanie Constelly s jedlom spôsobilo častejšiu a redšiu stolicu a tiež viac gastrointestinálnych nežiaducich udalostí než užívanie na lačno (pozri časť 5.1). Kapsula by sa nemala užívať 30 minút pred jedlom (pozri časť 4.2).

Súbežná liečba inhibítormi protónovej pumpy, laxatívami alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) môže zvýšiť riziko hnačky. Pri súbežnom podávaní Constelly s takýmito liekmi je potrebná opatrnosť.

V prípade závažnej alebo pretrvávajúcej hnačky môže byť ovplyvnená absorpcia iných perorálnych liekov. Účinnosť perorálnej antikoncepcie môže byť znížená a preto ako prevencia možného zlyhania perorálnej antikoncepcie sa odporúča použitie dodatočnej metódy antikoncepcie (pozri informácie na predpisovanie perorálnej antikoncepcie). Pri predpisovaní liekov, ktoré sa absorbujú v črevnom trakte s úzkym terapeutickým indexom, ako je levotyroxín, je potrebná zvýšená opatrnosť, keďže môže byť znížená účinnosť týchto liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Množstvo údajov ohľadne použitia linaklotidu u gravidných žien je obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Avšak ako preventívne opatrenie sa uprednostňuje nepoužívať Constellu počas gravidity.

Laktácia

Constella sa po perorálnom podaní absorbuje len minimálne. V štúdiu laktácie len s materským mliekom u siedmich dojčiacich žien, ktoré už terapeuticky užívali linaklotid, sa linaklotid ani jeho aktívny metabolit v mlieku nezistili. Z tohto dôvodu sa nepredpokladá, že by dojčenie malo za následok expozíciu dojčaťa linaklotidu, a preto sa Constella môže užívať počas dojčenia.

Účinok linaklotidu ani jeho metabolitu na tvorbu mlieka sa u dojčiacich žien neskúmal.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiadny vplyv na mužskú alebo ženskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Constella nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovaných klinických štúdiách sa linaklotid perorálne podal 1 166 pacientom s IBS-C. Z týchto pacientov 892 pacientov dostalo linaklotid v odporúčanej dávke 290 mikrogramov denne. Celková expozícia v pláne klinického vývoja presiahla 1 500 paciento-rokov. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia spojená s liečbou Constellou bola hnačka, najmä miernej až stredne závažnej intenzity, vyskytujúca sa u menej než 20 % pacientov. V zriedkavých a závažnejších prípadoch môže, následkom tohto, dôjsť k vzniku dehydratácie, hypokaliémie, zníženiu hladiny bikarbonátu v krvi, závratom a ortostatickej hypotenzii.

Iné časté nežiaduce reakcie (> 1 %) boli bolesť brucha, abdominálna distenzia a plynatosť.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

V klinických štúdiách sa pri odporúčanej dávke 290 mikrogramov denne hlásili nasledovné nežiaduce reakcie s frekvenciami zodpovedajúcimi: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme |
|--|-------------|---|--|-------------------------------------|---------|
| Infekcie a nákazy | | Vírusová gastroenteritída | | | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | | Hypokaliémia Dehydratácia Znížená chuť do jedla | | |
| Poruchy nervového systému | | Závrat | | | |
| Poruchy ciev | | | Ortostatická hypotenzia | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka | Bolesť brucha Plynatosť Abdominálna distenzia | Fekálna inkontinencia Naliehavé nutkanie na stolicu Krvácanie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu vrátane krvácania hemoroidov a krvácania z konečníka Nevolnosť Vracanie | Gastrointestinálna perforácia | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | | Žihľavka | | Vyrážka |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | | | Zníženiu hladiny bikarbonátu v krvi | |

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hnačka je najčastejšou nežiaducou reakciou a je v súlade s farmakologickou aktivitou liečiva. 2 % liečených pacientov mali závažnú hnačku a 5 % pacientov prerušilo liečbu z dôvodu hnačky v klinických štúdiách.

Väčšina hlásených prípadov hnačky bola mierna (43 %) až stredne závažná (47 %); 2 % liečených pacientov mali závažnú hnačku. Približne polovica epizód hnačky sa začala v prvom týždni liečby.

Približne u jednej tretiny pacientov hnačka ustúpila do siedmich dní, avšak 80 pacientov (50 %) malo hnačku trvajúcu viac ako 28 dní (čo predstavuje 9,9 % všetkých pacientov liečených linaklotidom). V klinických štúdiách došlo k prerušeniu liečby z dôvodu hnačky u piatich percent pacientov. U tých pacientov, u ktorých hnačka viedla k prerušeniu liečby, hnačka ustala po niekoľkých dňoch po prerušení liečby.

U starších osôb (> 65 rokov), pacientov s hypertenziou a diabetom sa hnačka hlásila častejšie v porovnaní s celkovou populáciou pacientov s IBS-C zaradenou v klinických skúšaníach.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže mať za následok vznik symptómov vyplývajúcich zo znásobenia známych farmakodynamických účinkov lieku, najmä hnačky. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, ktorí užíli jednorazovú dávku 2 897 mikrogramov (až 10-násobok odporúčanej terapeutickú dávky) bol bezpečnostný profil zhodný s profilom celkovej populácie, pričom najčastejšie hlásená nežiaduca udalosť bola hnačka.

Ak sa vyskytne predávkovanie, pacient má byť liečený symptomaticky a v prípade potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na zápchu, iné liečivá na zápchu, ATC kód: A06AX04

Mechanizmus účinku

Linaklotid je agonistom receptora guanylát cyklázy C (GC-C) s viscerálnymi analgetickými a sekrečnými činnosťami.

Linaklotid je syntetický peptid pozostávajúci zo 14-aminokyselín štrukturálne príbuzný rodine endogénnych peptidov guanylínu. Linaklotid a aj jeho aktívny metabolit sa viažu na receptor GC-C na lumenálnom povrchu črevného epitelu. Preukázalo sa, že linaklotid prostredníctvom jeho pôsobenia na GC-C znižuje viscerálnu bolesť a urýchľuje pasáž potravy cez gastrointestinálny trakt na modeloch zvierat a urýchľuje pasáž potravy cez hrubé črevo u ľudí. Aktivácia GC-C vedie k zvýšeniu koncentrácií cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP), a to extracelulárne aj intracelulárne. Extracelulárny cGMP znižuje aktivitu vlákien vedúcich bolesť, v dôsledku čoho sa na modeloch zvierat znižuje viscerálna bolesť. Intracelulárny cGMP spôsobuje vylučovanie chloridu a bikarbonátu do lumenu čreva prostredníctvom aktivácie transmembránového regulátora vodivosti cystickej fibrózy (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), čo má za následok zvýšenie črevnej tekutiny a urýchlenie pasáže potravy.

Farmakodynamické účinky

V krížovej štúdií interakcií s jedlom sa Constella 290 mikrogramov podávala 18 zdravým jedincom počas 7 dní na lačno aj v stave nasýtenia. Užívanie Constelly ihneď po raňajkách s vysokým obsahom tukov viedlo k častejšej a redšej stolici a tiež k vzniku viac gastrointestinálnych nežiaducich udalostí v porovnaní s jej užívaním v stave na lačno.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť linaklotidu sa stanovila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s pacientmi s IBS-C. V jednej klinickej štúdií (štúdiá 1) sa Constellou 290 mikrogramov alebo placebom liečilo jedenkrát denne počas 26 týždňov 804 pacientov. V druhej klinickej štúdií (štúdiá 2) sa liečilo počas 12 týždňov 800 pacientov a potom boli opätovne randomizovaní na obdobie ďalších 4 týždňov liečby. Počas dvojtýždňového východiskového obdobia pred liečbou mali pacienti priemerné skóre bolesti brucha 5,6 (na stupnici 0 – 10) s 2,2 % dní bez bolesti brucha, priemerné skóre plynatosti 6,6 (na stupnici 0 – 10) a priemerne 1,8 spontánnych defekácií (spontaneous bowel movements, SBM) za týždeň.

Charakteristiky populácie pacientov zaradenej do klinických skúšaní fázy 3 boli nasledovné: priemerný vek 43,9 roka [rozsah 18 – 87 rokov s 5,3 % \geq 65 rokov veku], 90,1 % žien. Všetci pacienti spĺňali Rímske kritériá II pre IBS-C a boli požiadaní o hlásenie priemerného skóre bolesti brucha \geq 3 na bodovej numerickej hodnotiacej stupnici 0 – 10 (kritériá zodpovedajúce populácii s miernym až závažným IBS), $<$ 3 úplných spontánnych defekácií a \leq 5 spontánnych defekácií za týždeň počas dvojtýždňového východiskového obdobia.

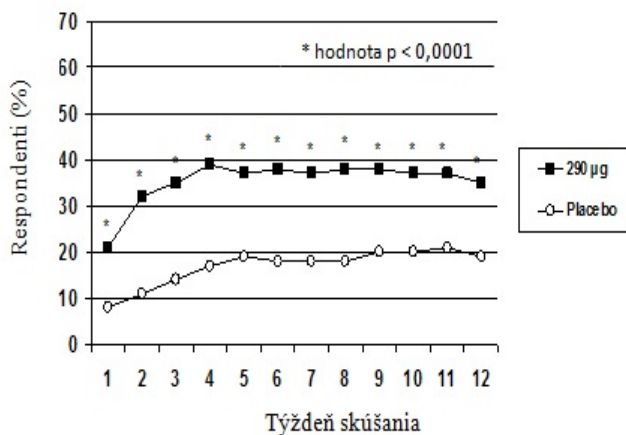
Spoločné primárne koncové ukazovatele v oboch klinických štúdiách boli 12-týždňové hodnotenie stupňa úľavy IBS u respondentov a 12-týždňové hodnotenie bolesti/nepohodlia v bruchu u respondentov. Respondent stupňa úľavy IBS bol pacient, ktorému sa značne alebo úplne uľavilo na obdobie aspoň 50 % obdobia liečby; respondent bolesti/nepohodlia v bruchu bol pacient, ktorý mal zlepšenie o 30 % alebo viac na obdobie aspoň 50 % obdobia liečby.

Pre 12-týždňové údaje štúdia 1 ukazuje, že sa u 39 % pacientov liečených linaklotidom v porovnaní so 17 % pacientov liečenými placebom potvrdila reakcia stupňa úľavy IBS ($p < 0,0001$) a u 54 % pacientov liečených linaklotidom v porovnaní s 39 % pacientov liečenými placebom sa potvrdila reakcia na bolesť/nepohodlie v bruchu ($p < 0,0001$). Štúdia 2 ukazuje, že 37 % pacientov liečených linaklotidom v porovnaní s 19 % pacientov liečenými placebom zaznamenalo reakciu stupňa úľavy IBS ($p < 0,0001$) a 55 % pacientov liečených linaklotidom v porovnaní so 42 % pacientov liečenými placebom reakciu na bolesť/nepohodlie v bruchu ($p = 0,0002$).

Pre 26-týždňové údaje štúdia 1 ukazuje, že 37 % pacientov liečených linaklotidom v porovnaní so 17 % pacientov liečenými placebom zaznamenalo reakciu stupňa úľavy IBS ($p < 0,0001$) a 54 % pacientov liečených linaklotidom v porovnaní s 36 % pacientov liečenými placebom reakciu na bolesť/nepohodlie v bruchu ($p < 0,0001$).

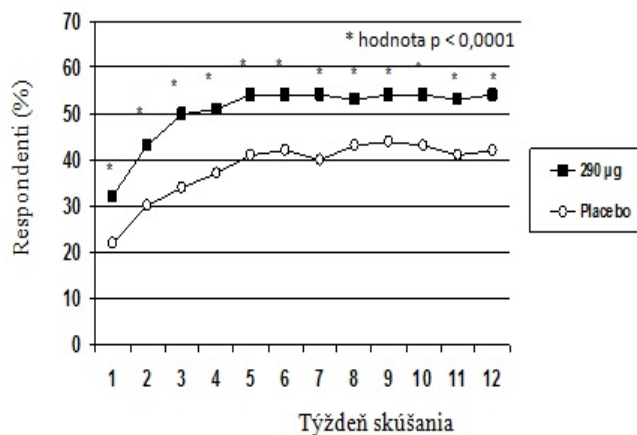
V oboch štúdiách boli tieto zlepšenia viditeľné do 1. týždňa a zachovali sa počas celého obdobia liečby (Obrázky 1 a 2). Pri linaklotide sa nepreukázalo, že spôsobuje rebound fenomén, keď k prerušeniu došlo po 3 mesiacoch nepretržitej liečby.

Obr. 1 Respondent stupňa úľavy IBS



Skupinové klinické štúdie účinnosti fázy III (štúdia 1 a 2)
Prístup OC (Populácia ITT)

Obr. 2 Respondent bolesti/nepohodlia v bruchu



Skupinové klinické štúdie účinnosti fázy III (štúdia 1 a 2)
Prístup OC (Populácia ITT)

Ostatné prejavy a symptómy IBS-C vrátane plynatosti, frekvencie úplnej spontánnej defekácie (complete spontaneous bowel movements, CSBM), námahy pri defekácii, konzistencie stolice sa zlepšili u pacientov liečených linaklotidom voči placebo ($p < 0,0001$), ako ukazuje nasledovná tabuľka. Tieto účinky sa dosiahli v 1. týždni a zachovali sa počas celého obdobia liečby.

Účinnosť linaklotidu na symptómy IBS-C počas prvých 12 týždňov liečby v súhrnných klinických štúdiách účinnosti fázy 3 (Štúdie 1 a 2).

| Hlavné sekundárne parametre účinnosti | Placebo (N = 797) | | | Linaklotid (N = 805) | | | Priemerný rozdiel LS |
|---|------------------------------|--------------------|--|------------------------------|--------------------|--|----------------------|
| | Východisková hodnota Priemer | 12 týždňov Priemer | Zmena voči východiskovej hodnote Priemer | Východisková hodnota Priemer | 12 týždňov Priemer | Zmena voči východiskovej hodnote Priemer | |
| Plynatosť (11-bodová stupnica hodnotenia) | 6,5 | 5,4 | -1,0 | 6,7 | 4,6 | -1,9 | -0,9* |
| CSBM/týždeň | 0,2 | 1,0 | 0,7 | 0,2 | 2,5 | 2,2 | 1,6* |
| Konzistencia stolice (skóre BSFS) | 2,3 | 3,0 | 0,6 | 2,3 | 4,4 | 2,0 | 1,4* |
| Námaha pri defekácii (5-bodová poradová stupnica) | 3,5 | 2,8 | -0,6 | 3,6 | 2,2 | -1,3 | -0,6* |

*p < 0,0001, linaklotid verzus placebo. LS (Least Square): Najmenšie štvorce
CSBM (complete spontaneous bowel movements): Úplná spontánna defekácia

Liečba linaklotidom viedla aj k značným zlepšeniam vo validácii a v miere kvality života špecifickej pre ochorenie (IBS-QoL; p < 0,0001) a EuroQoL (p = 0,001). Klinicky významná reakcia v celkovej miere IBS-QoL (rozdiel > 14 bodov) sa dosiahla u 54 % pacientov liečených linaklotidom voči 39 % pacientov liečených placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Constellou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s funkčnou zápchou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vo všeobecnosti je linaklotid po terapeutických perorálnych dávkach minimálne detekovateľný v plazme, a preto sa štandardné farmakokinetické parametre nedajú vypočítať.

Po jednorazových dávkach do 966 mikrogramov a po opakovaných dávkach do 290 mikrogramov linaklotidu sa v plazme nezistili žiadne hladiny základnej zlúčeniny ani aktívneho metabolitu (dez-tyrozínu). Pri podaní 2 897 mikrogramov na 8. deň po 7-dňovom období podávania 290 mikrogramov denne sa linaklotid detekoval iba u 2 z 18 jedincov v koncentráciách tesne nad dolnou hranicou kvantifikácie 0,2 ng/ml (koncentrácie boli v rozsahu od 0,212 do 0,735 ng/ml). V dvoch pivotných štúdiách fázy 3, v ktorých pacienti užívali 290 mikrogramov linaklotidu raz denne, sa linaklotid detekoval iba u 2 zo 162 pacientov približne 2 hodiny po úvodnej dávke linaklotidu (koncentrácie boli od 0,241 ng/ml do 0,239 ng/ml) a u žiadneho zo 162 pacientov po 4 týždňoch liečby. Aktívny metabolit nebol detekovaný u žiadneho zo 162 pacientov v žiadnom časovom období.

Distribúcia

Keďže je linaklotid po terapeutických dávkach v plazme zriedkavo detekovateľný, štandardné štúdie distribúcie sa nevykonali. Predpokladá sa, že distribúcia linaklotidu je zanedbateľná alebo nesytemová.

Biotransformácia

Linaklotid sa metabolizuje lokálne v gastrointestinálnom trakte na svoj aktívny primárny metabolit dez-tyrozín. Linaklotid aj aktívny metabolit dez-tyrozín sa redukujú a enzymaticky štiepia v gastrointestinálnom trakte na menšie peptidy a prirodzene sa vyskytujúce aminokyseliny.

Potenciálna inhibičná aktivita linaklotidu a jeho aktívneho primárneho metabolitu MM-419447 na ľudských efluxných transportéroch BCRP, MRP2, MRP3 a MRP4 a ľudských transportéroch vychytávania OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 a OCTN1 sa zisťovala *in vitro*. Výsledky tejto štúdie ukázali, že žiaden peptid nie je inhibítorom bežných efluxných transportérov a transportérov vychytávania skúmaných pri klinicky relevantných koncentráciách.

Účinok linaklotidu a jeho metabolitov inhibovať bežné črevné enzýmy (CYP2C9 a CYP3A4) a enzýmy pečene (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) alebo indukovať enzýmy pečene (CYP1A2, 2B6 a 3A4/5) sa zisťoval *in vitro*. Výsledky týchto štúdií ukázali, že linaklotid ani metabolit dez-tyrozín nie sú inhibítory ani induktory enzýmového systému cytochrómu P450.

Eliminácia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 2 897 mikrogramov linaklotidu na 8. deň po 7-dňovom období podávania 290 mikrogramov denne 18 zdravým dobrovoľníkom sa približne 3 až 5 % dávky vylúčilo v stolici, prakticky celé množstvo vo forme aktívneho metabolitu dez-tyrozínu.

Vek a pohlavie

Klinické štúdie na stanovenie vplyvu veku a pohlavia na klinickú farmakokinetiku linaklotidu sa nevykonali, pretože linaklotid je zriedkavo detekovateľný v plazme. Nepredpokladá sa, že pohlavie má nejaký vplyv na dávkovanie. Informácie vzťahujúce sa na vek pozrite v častiach 4.2, 4.4 a 4.8.

Porucha funkcie obličiek

Constella sa neskúmala u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek. Linaklotid je zriedkavo detekovateľný v plazme, preto sa nepredpokladá, že porucha funkcie obličiek môže ovplyvniť klírens základnej zlúčeniny alebo jej metabolitu.

Porucha funkcie pečene

Constella sa neskúmala u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie pečene. Linaklotid je zriedkavo detekovateľný v plazme a nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450 pečene, a preto sa nepredpokladá, že porucha funkcie pečene môže ovplyvniť metabolizmus alebo klírens základného liečiva alebo jeho metabolitu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza 4-6 mPa·s – substitučný typ 2910
Dihydrát chloridu vápenatého
Leucín

Obal kapsuly

Oxid titaničitý (E171)
Želatína
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Polyetylén glykol

Atrament kapsuly

Šelak

Propylénglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hydroxid draselný

Oxid titaničitý (E171)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená fľaška pre 28, 90 kapsúl a multibalenie s viacerými samostatnými baleniami, ktoré obsahuje 112 kapsúl (4 balenia po 28 kapsúl): 3 roky.

Neotvorená fľaška pre 10 kapsúl: 2 roky.

Po prvom otvorení: 18 týždňov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška obsahuje jednu alebo viaceré utesnené nádoby obsahujúce silikagél na uchovanie kapsúl v suchu. Nádoby nechajte vo fľaške.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s poistným tesnením a s uzáverom bezpečným pred deťmi, spolu s jednou alebo viacerými nádobkami s desikantom obsahujúcimi silikagél.

Veľkosti balenia: 10, 28 alebo 90 kapsúl a multibalenia obsahujúce 112 (4 balenia po 28) kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße

67061 Ludwigshafen

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/801/001

EU/1/12/801/002

EU/1/12/801/004

EU/1/12/801/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. november 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. august 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA S JEDNOU FEAŠKOU

1. NÁZOV LIEKU

Constella 290 mikrogramov tvrdé kapsuly
linaklotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 290 mikrogramov linaklotidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula.

10 kapsúl

28 kapsúl

90 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení použite do 18 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

constella 290 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA OBSAHUJÚCA 4 FEAŠE PO 28 KAPSÚL (MULTIBALENIE)
VRÁTANE BLUE BOX**

1. NÁZOV LIEKU

Constella 290 mikrogramov tvrdé kapsuly
linaklotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 290 mikrogramov linaklotidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula.

Multibalenie: 112 (4 balenia po 28) kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení použite do 18 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/801/005 Multibalenie: 112 (4 balenia po 28) kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

constella 290 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA OBSAHUJÚCA 1 FĽAŠKU S 28 KAPSULAMI (MULTIBALENIE)
BEZ BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Constella 290 mikrogramov tvrdé kapsuly
linaklotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 290 mikrogramov linaklotidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula.
28 kapsúl. Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení použite do 18 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/801/005 Multibalenie 112 (4 balenia po 28) kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

constella 290 mikrogramov

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FEAŠKA

1. NÁZOV LIEKU

Constella 290 mikrogramov tvrdé kapsuly
linaklotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 290 mikrogramov linaklotidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula.

10 kapsúl

28 kapsúl

90 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení použite do 18 týždňov.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/801/001 10 kapsúl
EU/1/12/801/002 28 kapsúl
EU/1/12/801/004 90 kapsúl
EU1/12/801/005 Multibalenie 112 (4 balenia po 28) kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Constella 290 mikrogramov tvrdé kapsuly linaklotid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Constella a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Constellu
3. Ako užívať Constellu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Constellu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Constella a na čo sa používa

Na čo sa Constella používa

Constella obsahuje liečivo linaklotid. Používa sa na liečbu miernych až závažných príznakov syndrómu dráždivého čreva (často nazývaného iba „IBS“, z angl. irritable bowel syndrome) so zápchou u dospelých pacientov.

IBS je častou poruchou čreva. Medzi hlavné príznaky IBS so zápchou patrí:

- bolesť žalúdka alebo brucha,
- pocit plynatosti,
- zriedkavá, tvrdá, malá alebo stolica podobná bobkom.

Tieto príznaky sa môžu u jednotlivcov líšiť.

Ako pôsobí Constella

Constella pôsobí lokálne vo vašom čreve a pomáha vám pociťovať menšiu bolesť a menšiu plynatosť a obnovovať normálnu činnosť vašich čriev. Nevstrebáva sa do tela, ale pripája sa na receptor na povrchu vášho čreva, ktorý sa nazýva guanylátcykláza C. Prichytením sa na tento receptor blokuje pocit bolesti a umožňuje tekutine, aby sa dostala z tela do čreva, čím zmäkne stolica a zlepši sa vyprázdňovanie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Constellu

Neužívajte Constellu

- ak ste alergický na linaklotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak vy alebo váš lekár viete, že máte nepriechodnosť žalúdka alebo čriev.

Upozornenia a opatrenia

Váš lekár vám tento liek predpísal po vylúčení iných ochorení, hlavne ochorení čriev, a so záverom, že trpíte na IBS so zápchou. Pretože tieto iné ochorenia môžu mať rovnaké príznaky ako IBS, je dôležité, aby ste svojmu lekárovi okamžite hlásili akúkoľvek zmenu alebo nepravidelnosť príznakov.

Ak sa u vás vyskytne závažná alebo pretrvávajúca hnačka (častá vodnatá stolica počas 7 dní alebo dlhšie), ukončíte užívanie Constelly a obráťte sa na svojho lekára (pozri časť 4). Pite veľké množstvo tekutín, aby ste nahradili vodu a elektrolyty ako je draslík, ktoré ste hnačkou stratili.

Ak sa u vás v oblasti brucha prejavia závažné príznaky, ktoré pretrvávajú alebo sa zhoršujú, prestaňte užívať Constellu a ihneď sa obráťte na svojho lekára, pretože by mohlo ísť o príznaky vytvorenia otvoru v črevnej stene (gastrointestinálna perforácia). Pozri časť 4.

Ak sa objaví krvácanie z čriev alebo konečníka, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Buďte mimoriadne opatrný, ak ste starší ako 65 rokov, pretože riziko výskytu hnačky je u vás vyššie.

Buďte tiež mimoriadne opatrný, ak sa u vás vyskytne závažná alebo pretrvávajúca hnačka a ďalšie ochorenie, napríklad vysoký krvný tlak, predchádzajúce ochorenie srdca alebo krvných ciev (napr. infarkty v minulosti) alebo cukrovka.

Ak trpíte zápalom čriev nazývaným Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída, porozprávajte sa so svojim lekárom, pretože v takýchto prípadoch sa Constella neodporúča.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť Constelly v tejto vekovej skupine nebola stanovená.

Iné lieky a Constella

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- Ak máte závažnú alebo pretrvávajúcu hnačku, môže sa znížiť účinnosť niektorých liekov, napríklad:
 - Perorálna antikoncepcia. Ak máte veľmi závažnú hnačku, antikoncepcia tabletka nemusí účinkovať správne, a preto sa odporúča použitie ďalšej antikoncepcijnej metódy. Pozrite si pokyny v písomnej informácii pre používateľa antikoncepcijnej tabletky, ktorú užívate.
 - Lieky, ktoré si vyžadujú dôkladné a presné dávkovanie, napríklad levotyroxín (hormón na liečbu zníženej funkcie štítnej žľazy).
- Niektoré lieky, ak sa užívajú s Constellou, môžu zvýšiť riziko vzniku hnačky, napríklad:
 - Lieky používané na liečbu vredov žalúdka alebo nadmernej produkcie žalúdočnej kyseliny nazývané inhibítory protónovej pumpy.
 - Lieky používané na liečbu bolesti a zápalu nazývané NSAID (nesteroidné protizápalové lieky- nesteroidné antiflogistiká).
 - Laxatíva.

Constella a jedlo

Constella spôsobuje častejšie vyprázdňovanie a hnačku (riedku stolicu) pri užívaní s jedlom v porovnaní s užívaním na lačný žalúdok (pozri časť 3).

Tehotenstvo a dojčenie

O účinkoch Constelly na tehotné a dojčiace ženy sú k dispozícii obmedzené informácie.

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, pokiaľ vám to neodporúči váš lekár.

V štúdiu dojčenia len s materským mliekom u siedmich dojčiacich žien, ktoré už terapeuticky užívali linaklotid, sa linaklotid ani jeho aktívny metabolit v mlieku nezistili. Z toho dôvodu sa nepredpokladá,

že by dojčenie malo za následok expozíciu dojčaťa linaklotidu, a preto sa Constella môže užívať počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Constella neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Constellu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula (tzn. 290 mikrogramov linaklotidu) užitá ústami raz denne. Kapsula sa má užívať minimálne 30 minút pred jedlom.

Ak u vás **po 4 týždňoch** liečby nedôjde k zlepšeniu príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak užijete viac Constelly, ako máte

Ak užijete príliš veľké množstvo Constelly, s najväčšou pravdepodobnosťou sa u vás vyskytne hnačka. Ak ste užili príliš veľa tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Constellu

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Jednoducho užite nasledujúcu dávku v plánovanom čase pokračujte v užívaní ako zvyčajne.

Ak prestanete užívať Constellu

Ak chcete liečbu ukončiť, odporúča sa poradiť sa najskôr so svojím lekárom. Liečba Constellou sa však kedykoľvek môže bezpečne ukončiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Hnačka

Hnačka má obvykle krátke trvanie; ak sa však u vás vyskytne závažná alebo pretrvávajúca hnačka (častá vodnatá stolica počas 7 dní alebo dlhšie) a pociťujete závraty alebo mdloby, prestaňte Constellu užívať a kontaktujte svojho lekára.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Bolesť žalúdka alebo brucha
- Pocit plynatosti
- Vetry
- Črevná chrípka (vírusová gastroenteritída)
- Závraty

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Nedostatočná kontrola pri vyprázdňovaní sa (inkontinencia stolice)
- Naliehavé nutkanie na stolicu
- Pociťovanie závratov po náhlom postavení sa
- Dehydratácia
- Nízka hladina draslíka vo vašej krvi
- Znížená chuť do jedla
- Krvácanie z konečníka
- Krvácanie z čriev alebo konečníka vrátane krvácania z hemoroidov
- Nevoľnosť
- Vracanie
- Žihľavka

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zníženie hladiny bikarbonátu vo vašej krvi
- otvor vytvorený v črevnej stene (gastrointestinálna perforácia)

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Vyrážka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Constellu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaške po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po otvorení fľašky sa majú kapsuly použiť do 18 týždňov.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Fľašku uchováajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

| |
|--|
| Upozornenie: Fľaška obsahuje jednu alebo viaceré utesnené nádobky obsahujúce silikagél na uchovanie kapsúl v suchu. Nechajte nádobky vo fľaške. Neprehltnite ich. |
|--|

Neužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek prejavy poškodenia fľašky alebo akúkoľvek zmenu vzhľadu kapsúl.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Constella obsahuje

- Liečivo je linaklotid. Každá kapsula obsahuje 290 mikrogramov linaklotidu.
- Ďalšie zložky sú:

Obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, hypromelóza, dihydrát chloridu vápenatého a leucín.

Obal kapsuly: červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), želatína a polyetylénglykol.

Atrament potlače: šelak, propylénglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, hydroxid draselný, oxid titaničitý (E171) a čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Constella a obsah balenia

Kapsuly sú biele až takmer bielo-oranžové nepriehľadné tvrdé kapsuly označené „290“ so sivým atramentom.

Balené sú v bielej fľaške z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s poistným tesnením a so skrutkovacím uzáverom bezpečným pred deťmi, spolu s jednou alebo viacerými nádobkami s vysušovadlom obsahujúcimi silikagél.

Constella je k dispozícii v baleniach po 10, 28 alebo 90 kapsúl a v multibalení so 112 kapsulami, ktoré obsahuje 4 škatuľky po 28 kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel.: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tlf: +45 72 30 20 28

Tel: +356 27780331

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel. +372 6231011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>.