

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Constella 290 mikrogramov trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

bela do belkasta in oranžna neprozorna kapsula (18 mm x 6,35 mm) z oznako „290“ v sivem črnilu

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Constella je indicirano pri odraslih za simptomatsko zdravljenje srednje hudega do hudega sindroma razdražljivega črevesja z zaprtostjo (IBS-C - irritable bowel syndrome with constipation).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je ena kapsula (290 mikrogramov) enkrat na dan.

Zdravniki morajo redno ocenjevati potrebo po nadaljevanju zdravljenja. Učinkovitost linaklotida je bila ugotovljena v dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, ki so trajale do 6 mesecev. Če se pri bolnikih v 4 tednih simptomi ne izboljšajo, jih je treba ponovno pregledati in razmisliti o koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Odmerka za bolnike z okvaro jeter ali ledvic ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### *Starejši bolniki*

Kljub temu, da odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno spreminjati, je treba pozorno spremljati zdravljenje in ga občasno ponovno oceniti (glejte poglavje 4.4).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Constella pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Način uporabe

Peroralna uporaba. Kapsulo je treba vzeti vsaj 30 minut pred obrokom (glejte poglavje 4.5).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na linaklotid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z znano mehanično obstrukcijo prebavil ali s sumom nanjo.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Constella uporabite po izključitvi organskih bolezni in po postavitvi diagnoze zmerno hudega do hudega razdražljivega črevesja z zaprtjem (glejte poglavje 5.1).

Bolniki morajo vedeti, da se lahko med zdravljenjem pojavi driska in krvavenje iz spodnjih prebavil. Če se pojavi huda ali dolgotrajna driska ali krvavenje iz spodnjih prebavil, morajo o tem obvestiti zdravnika (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavi dolgotrajna (tj. več kot 1 teden) ali huda driska, mora bolnik poiskati zdravniški nasvet; v poštev pride začasna prekinitve jemanja linaklotida, dokler epizoda driske ni zaključena. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k motnjam ravnovesja vode ali elektrolitov (tj. starostniki, bolniki z boleznimi srca in ožilja, sladkorno boleznijo, hipertenzijo) morate razmisliti o nadzoru elektrolitov.

Pri bolnikih z boleznimi, ki so lahko povezane z lokalizirano ali razpršeno oslabitvijo črevesne stene, so poročali o primerih perforacije prebavil po uporabi linaklotida. Bolnikom je treba naročiti, da pri hudih, dolgotrajnih ali vedno hujših bolečinah v trebuhu nemudoma poiščejo zdravniško pomoč; če se pojavijo ti simptomi, je treba zdravljenje z linaklotidom prekiniti.

Linaklotida niso preučevali pri bolnikih s kroničnimi vnetnimi stanji prebavil, kot so Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, zato se uporaba zdravila Constella pri teh bolnikih ne priporoča.

#### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih so podatki omejeni (glejte poglavje 5.1). Zaradi visokega tveganja za pojav driske, ki so ga opazili pri kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8), je treba tem bolnikom posvetiti posebno pozornost, skrbno in redno pa je treba ocenjevati tudi razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

#### Pediatrična populacija

Zdravilo Constella se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker zdravila pri tej populaciji še niso preučili. Ker je znano, da so receptorji GC-C v mladih letih čezmerno izraženi, so lahko otroci do 2. leta starosti še posebej občutljivi na učinke linaklotida.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvajali. Po uporabi priporočenega kliničnega odmerka se linaklotid v plazmi redko zazna, študije *in vitro* pa so pokazale, da linaklotid ni niti substrat niti inhibitor/induktor encimskega sistema citokroma P450 in ne stopa v interakcijo z vrsto običajnih izločevalnih in privzemnih prenašalcev (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija interakcije s hrano pri zdravih osebah je pokazala, da linaklotida pri terapevtskih odmerkih ni bilo mogoče zaznati v plazmi na poln želodec ali na tešče. Jemanje zdravila Constella na poln želodec je povzročilo pogostejše odvajanje in bolj mehko blato ter več neželenih učinkov na črevesje kot pri jemanju na tešče (glejte poglavje 5.1). Kapsulo je treba vzeti vsaj 30 minut pred obrokom (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, odvajali ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko poveča tveganje za drisko. Pri sočasni uporabi zdravila Constella in tovrstnih zdravil je potrebna previdnost.

V primeru hude ali dolgotrajnejše driske se lahko pojavi vpliv na absorpcijo drugih peroralnih zdravil. Zmanjša se lahko učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev, zato priporočamo uporabo dodatne kontracepcijske metode za preprečitev morebitne neuspešnosti peroralne kontracepcije (glejte navodila za predpisovanje peroralnih kontracepcijskih sredstev). Pri predpisovanju zdravil, ki se absorbirajo v črevesje in

imajo ozek terapevtski indeks, kot je levotiroksin, je potrebna previdnost, saj je lahko njihova učinkovitost zmanjšana.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi linaklotida pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Constella bolje izogibati.

##### Dojenje

Zdravilo Constella se pri peroralni uporabi minimalno absorbira. V študiji, ki je vključevala sedem doječih mater, ki so dojenčke hranile izključno z lastnim mlekom in so se že zdravile z linaklotidom, v mleku niso odkrili linaklotida ali njegovih aktivnih presnovkov. Zato se smatra, da dojenček pri dojenju ni izpostavljen linaklotidu in da se zdravilo Constella lahko uporablja med dojenjem.

Učinki linaklotida ali njegovih presnovkov na proizvajanje mleka pri doječih materah še niso raziskani.

##### Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja pri moških ali ženskah.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Constella nima vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Linaklotid je bil dajan peroralno 1.166 bolnikom s sindromom razdražljivega črevesja z zaprtostjo v kontroliranih kliničnih študijah. 892 od teh bolnikov je prejelo linaklotid v priporočenemu odmerku 290 mikrogramov na dan. Celokupna izpostavitve v načrtu kliničnega razvoja je presegala 1.500 bolnikov-let. Neželeni učinek, o katerem so pri zdravljenju z zdravilom Constella najpogosteje poročali, je bila v glavnem blaga do zmerno huda driska, ki se je pojavila pri manj kot 20 % bolnikov. V redkih in hudih primerih lahko to povzroči dehidracijo, hipokaliemijo, znižane ravni hidrogenkarbonata v krvi, omotico in ortostatsko hipotenzijo.

Druge pogoste neželene reakcije (> 1 %) so bile abdominalne bolečine, abdominalna distenzija in flatulenca.

##### Povzetek neželenih reakcij v obliki preglednice

V kliničnih študijah so ob uporabi priporočenega odmerka 290 mikrogramov na dan poročali o spodnjih neželenih učinkih z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem po MedDRA         | Zelo pogosti | Pogosti  | Občasni   | Redki                                   | Neznano  |
|-----------------------------------|--------------|--|---|---|----------|
| Infekcijske in parazitske bolezni |              | virusni gastroenteritis                                  |   |   |          |
| Presnovne in prehranske motnje    |              |  | hipokaliemija, dehidracija, zmanjšan apetit   |   |          |
| Bolezni živčevja                  |              | omotica  |   |   |          |
| Žilne bolezni                     |              |  | ortostatska hipotenzija   |   |          |
| Bolezni prebavil                  | driska       | abdominalne bolečine, flatulenca, abdominalna distenzija | fekalna inkontinenca, urgentna defekacija, krvavenje iz spodnjih prebavil, vključno s krvavenjem hemeroidov in iz danke, navzea, bruhanje | perforacija prebavil                    |          |
| Bolezni kože in podkožja          |              |  | koprivnica  |   | izpuščaj |
| Preiskave                         |              |  |   | znižane ravni hidrogen karbonata v krvi |          |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Driska je najpogostejši neželeni učinek in je v skladu s farmakološkim delovanjem učinkovine. V kliničnih študijah je 2 % zdravljenih bolnikov imelo hudo drisko, 5 % bolnikov pa je zaradi driske prekinilo zdravljenje.

Večina poročenih primerov driske je bila blagih (43 %) do zmernih (47 %); 2 % zdravljenih bolnikov sta imela hudo drisko. Približno polovica epizod driske se je začela v prvem tednu zdravljenja.

Driska je pri približno eni tretjini bolnikov izzvenela v sedmih dneh, vendar pa je imelo 80 bolnikov (50 %) drisko, ki je trajala več kot 28 dni (kar predstavlja 9,9 % vseh bolnikov, zdravljenih z linaklotidom).

Pri kliničnih preskušanjih je pet odstotkov bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi driske. Pri teh bolnikih je driska izzvenela nekaj dni po prekinitvi zdravljenja.

Starostniki (> 65 let), bolniki s povišanim krvnim tlakom in bolniki s sladkorno boleznijo, so pogosteje poročali o driski kot splošna populacija bolnikov s sindromom razdražljivega črevesja z zaprtostjo, vključenih v klinična preskušanja.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči simptome, ki so pretirani znani farmakodinamični učinki zdravila, v glavnem driska. Pri študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli en odmerek 2.897 mikrogramov (do 10-

kratnik priporočenega terapevtskega odmerka), je bil varnostni profil teh oseb skladen s profilom celotne zdravljene populacije, pri kateri so o driski poročali kot o najpogostejšem neželenem učinku.

Pri prevelikem odmerku je treba bolnike zdraviti simptomatično in uvesti podporne ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti zaprtju, druga zdravila proti zaprtju, oznaka ATC: A06AX04

#### Mehanizem delovanja

Linaklotid je agonist receptorja gvanilat ciklaze-C (GC-C) z visceralnim analgetičnim in sekretornim delovanjem.

Linaklotid je sintetični peptid s 14 aminokislinami, ki so strukturno sorodne endogeni gvanilin peptidni družini. Linaklotid in njegov aktivni presnovek se vežeta na receptor GC-C na površini svetline črevesnega epitelija. Na živalskih modelih so dokazali, da delovanje linaklotida na GC-C zmanjša visceralne bolečine in poveča prehod skozi prebavila, pri ljudeh pa poveča prehod skozi debelo črevo. Aktiviranje GC-C povzroči povečanje zunajceličnih in znotrajceličnih koncentracij cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP). Zunajcelični cGMP zmanjša aktivnost bolečinskih vlaken, kar na živalskih modelih zmanjša visceralno bolečino. Znotrajcelični cGMP povzroči izločanje klorida in hidrogenkarbonata v črevesno svetlino z aktiviranjem transmembranskega regulatorja cistične fibroze (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), kar poveča količino črevesne tekočine in pospeši prehod.

#### Farmakodinamični učinki

Pri navzkrižni študiji interakcij s hrano so 18 zdravim osebam 7 dni dajali zdravilo Constella 290 mikrogramov na poln želodec in na tešče. Jemanje zdravila Constella neposredno po zajtrku z visoko vsebnostjo maščob je povzročilo pogostejše odvajanje in redkejše blato ter več neželenih učinkov na črevesje, v primerjavi z jemanjem na tešče.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost linaklotida je bila ugotovljena v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah 3. faze pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesja z zaprtostjo. V eni klinični študiji (študija 1) so 802 bolnika 26 tednov zdravili z zdravilom Constella 290 mikrogramov ali s placebom enkrat na dan. V drugi klinični študiji (študija 2) so 800 bolnikov zdravili 12 tednov, nato pa so jih znova randomizirali za dodatno 4-tedensko obdobje zdravljenja. Med 2-tedenskim izhodišnim obdobjem pred zdravljenjem so imeli bolniki povprečni rezultat bolečine 5,6 (lestvica 0-10) z 2,2 % dneva brez bolečine v abdomnu, povprečnim rezultatom napenjanja 6,6 (lestvica 0-10) in 1,8 spontanimi defekacijami/teden.

Lastnosti populacije bolnikov, vključenih v klinična preskušanja 3. faze, so: povprečna starost 43,9 let [razpon 18-87 let s 5,3 %  $\geq$  65 let starosti], 90,1 % žensk. Vsi bolniki so ustrezali merilom Rome II za sindrom razdražljivega črevesja z zaprtostjo in so morali imeti med 2-tedenskim izhodišnim obdobjem povprečni rezultat abdominalnih bolečin  $\geq$  3 na numerični lestvici od 0 do 10 točk (kriterij, ki ustreza populaciji z zmernim do hudim simptomom razdražljivega črevesja), rezultat  $<$  3 za popolno spontano defekacijo in  $\leq$  5 spontanih defekacij na teden.

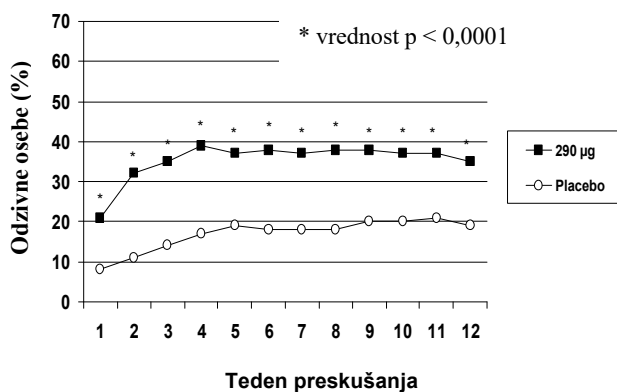
Sočasna primarna opazovana dogodka v obeh kliničnih raziskavah sta bili delež odzivnih oseb s stopnjo olajšanja sindroma razdražljivega črevesja (IBS) pri 12 tednih in delež odzivnih oseb z olajšanjem abdominalnih bolečin/neugodja pri 12 tednih. Odzivna oseba s stopnjo olajšanja sindroma razdražljivega črevesja pomeni bolnika z znatnim ali popolnim olajšanjem vsaj 50 odstotkov časa v obdobju zdravljenja, odzivna oseba z olajšanjem abdominalne bolečine/nelagodja pa je bil bolnik z vsaj 30-odstotnim izboljšanjem vsaj 50 odstotkov časa v obdobju zdravljenja.

Podatki za 12 tednov v študiji 1 so pokazali, da je bila stopnja odziva olajšanja sindroma razdražljivega črevesja dosežena pri 39 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi s 17 % bolnikov, zdravljenih s placebom ( $p < 0,0001$ ), odziv olajšanja abdominalne bolečine/nelagodja pa pri 54 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom v primerjavi z 39 % bolnikov, zdravljenih s placebom ( $p < 0,0001$ ). V študiji 2 je bila stopnja odziva olajšanja sindrom razdražljivega črevesja dosežena pri 37 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi z 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom ( $p < 0,0001$ ), odziv olajšanja abdominalne bolečine/nelagodja pa je doseglo 55 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi z 42 % bolnikov, zdravljenih s placebom ( $p = 0,0002$ ).

Podatki za 26 tednov v študiji 1 so pokazali, da je odziv olajšanja sindroma razdražljivega črevesja doseglo 37 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi s 17 % bolnikov, zdravljenih s placebom ( $p < 0,0001$ ), odziv olajšanja abdominalne bolečine/nelagodja pa je doseglo 54 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi s 36 % bolnikov, zdravljenih s placebom ( $p < 0,0001$ ).

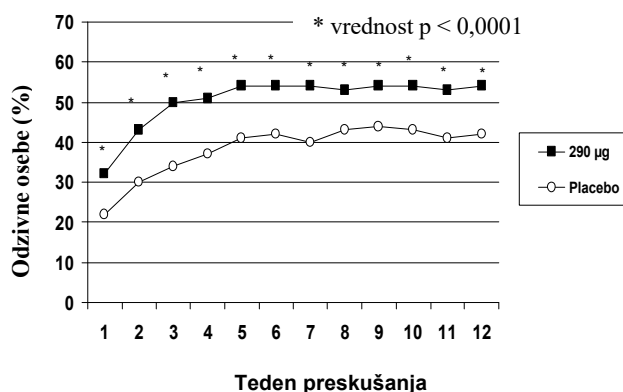
V obeh študijah so izboljšanje opazili že v prvem tednu, nato pa so se ohranilo v celotnem obdobju zdravljenja (1. in 2. slika). Pokazalo se je, da linaklotid ne povzroči povratnega (rebound) učinka, če so zdravljenje zaustavili po 3-mesečnem neprekinjenem zdravljenju.

**Sl. 1 Odzivne osebe s stopnjo olajšanja IBS**



Zbrani podatki kliničnih študij učinkovitosti v 3. fazi (študija 1 in 2)  
Pristop po ugotovljenih primerih (OC) (populacija, ki jo nameravajo zdraviti (ITT))

**Sl. 2 Odzivne osebe z olajšanjem abdominalne bolečine/neudobja**



Zbrani podatki kliničnih študij učinkovitosti v 3. fazi (študija 1 in 2)  
Pristop po ugotovljenih primerih (OC) (populacija, ki jo nameravajo zdraviti (ITT))

Drugi znaki in simptomi sindroma razdražljivega črevesja z zaprtostjo, vključno z napenjanjem, pogostnostjo popolne spontane defekacije (CSBM – complete spontaneous bowel movement), naporom, konsistenco blata, so se izboljšali pri bolnikih, zdravljenih z linaklotidom v primerjavi s placebom ( $p < 0,0001$ ), kot je prikazano v spodnji tabeli. Ti učinki so se pokazali v 1. tednu in so se ohranili skozi celotno obdobje zdravljenja.

**Učinki linaklotida na simptome sindroma razdražljivega črevesja z zaprtostjo prvih 12 tednov zdravljenja v združenih študijah klinične učinkovitosti 3. faze (študiji 1 in 2).**

| Glavni parametri sekundarne učinkovitosti | Placebo (n = 797)   |                       |                                  | Linaklotid (n = 805) |                       |                                  | Povprečna razlika LS |
|---|---------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------|
|   | Izhodišče povprečje | V 12. tednu povprečje | Sprememba od izhodišča povprečje | Izhodišče povprečje  | V 12. tednu povprečje | Sprememba od izhodišča povprečje |                      |
| Napenjanje (11-točkovni NRS)              | 6,5                 | 5,4                   | -1,0                             | 6,7                  | 4,6                   | -1,9                             | -0,9*                |
| CSBM/teden                                | 0,2                 | 1,0                   | 0,7                              | 0,2                  | 2,5                   | 2,2                              | 1,6*                 |
| Konsistenca blata (rezultat BSFS)         | 2,3                 | 3,0                   | 0,6                              | 2,3                  | 4,4                   | 2,0                              | 1,4*                 |
| Napor (5-točkovna običajna lestvica)      | 3,5                 | 2,8                   | -0,6                             | 3,6                  | 2,2                   | -1,3                             | -0,6*                |

\*p < 0,0001, linaklotid v primerjavi s placebom. LS: najmanjši kvadrat CSBM: popolne spontane defekacije

Zdravljenje z linaklotidom je povzročilo tudi znatno izboljšanje validiranih in za bolezen specifičnih meril kakovosti življenja (IBS-QoL; p < 0,0001) in EuroQoL (p = 0,001). Klinično pomemben odziv celokupnega IBS-QoL (> 14 točk razlike) je bil dosežen pri 54 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi z 39 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Constella za eno ali več podskupin pediatrične populacije s funkcionalnim zaprtjem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Na splošno je linaklotid v plazmi po terapevtskem peroralnem odmerku minimalno zaznaven, zato standardnih farmakokinetičnih parametrov ni mogoče izračunati.

Po enkratnem odmerku do 966 mikrogramov in večkratnih odmerkih do 290 mikrogramov linaklotida v plazmi ni bilo zaznavnih ravni prvotne spojine ali aktivnega presnovka (des-tirozina). Po odmerku 2.897 mikrogramov na 8. dan, ki je sledil 7-dnevni cikli uporabe 290 mikrogramov/dan, so linaklotid zaznali pri samo 2 od 18 oseb v koncentracijah, ki so malo nad mejo določljivosti, in je 0,2 ng/ml (koncentracije so bile v razponu od 0,212 do 0,735 ng/ml). V dveh ključnih študijah 3. faze, pri katerih so bolniki prejeli odmerek 290 mikrogramov linaklotida enkrat na dan, so linaklotid zaznali pri samo 2 od 162 bolnikov približno 2 uri po začetnem odmerku linaklotida (koncentracije so bile v razponu od 0,241 ng/ml do 0,239 ng/ml), in pri nobenem od 162 bolnikov po 4 tednih zdravljenja. Aktivnega presnovka ni bilo v nobeni časovni točki mogoče zaznati pri nobenem od 162 bolnikov.

#### Porazdelitev

Ker se linaklotid po uporabi terapevtskih odmerkov redko zazna v plazmi, standardnih študij porazdelitve niso izvajali. Pričakovati je, da je sistemska porazdelitev linaklotida neznatna ali da je ni.

#### Biotransformacija

Linaklotid se v prebavilih lokalno presnovi do svojega aktivnega primarnega presnovka, des-tirozina. Linaklotid in aktivni presnovek des-tirozin se v prebavilih reducirata in encimsko proteolizirata na manjše peptide in naravno prisotne aminokisliline.

Morebitna zaviralna aktivnost linaklotida in njegovega primarnega presnovka MM-419447 na izločevalne prenašalce pri človeku BCRP, MRP2, MRP3 in MRP4 privzemne prenašalce pri človeku OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 in OCTN1 je bila raziskana *in vitro*. Rezultati te študije so pokazali, da noben



od peptidov ne zavira splošnih izločevalnih in privzemnih prenašalcev, kar so preučili pri klinično relevantnih koncentracijah.

Učinek linaklotida in njegovih presnovkov pri zaviranju pogostih črevesnih encimov (CYP2C9 in CYP3A4) ter jetrnih encimov (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4) ali na indukcijo jetrnih encimov (CYP1A2, 2B6 in 3A4/5) so preučili *in vitro*. Rezultati teh študij so pokazali, da linaklotid in presnovek des-tirozin nista ne zaviralca ne induktorja encimskega sistema citokroma P450.

#### Izločanje

Po enem peroralnem odmerku 2.897 mikrogramov na 8. dan po 7-dnevnem ciklu dajanja 290 mikrogramov/dan 18 zdravim prostovoljcem so v blatu zaznali približno 3 do 5 % odmerka, skoraj v celoti v obliki aktivnega presnovka des-tirozina.

#### Starost in spol

Kliničnih študij za ugotavljanje vpliva starosti in spola na klinično farmakokinetiko linaklotida niso izvedli, saj je v plazmi le redko zaznaven. Ni pričakovati, da bi starost vplivala na odmerjanje. Za informacije, povezane s starostjo, glejte poglavja 4.2., 4.4. in 4.8.

#### Okvara ledvic

Uporabe zdravila Constella pri bolnikih z okvaro ledvic niso preučili. Linaklotid je v plazmi le redko zaznaven, zato ni pričakovati, da bi okvarjeno delovanje ledvic vplivalo na očistek prvotne spojine ali njenega presnovka.

#### Okvara jeter

Uporabe zdravila Constella pri bolnikih z okvaro jeter niso preučili. Linaklotid je v plazmi le redko zaznaven, encimi jetrnega citokromskega sistema P450 pa ga ne presnavljajo, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na presnovo ali očistek prvotnega zdravila ali njegovega presnovka.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
hipromeloza 4–6 mPa – substitucijski tip 2910  
kalcijev klorid dihidrat  
levcin

#### Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)  
želatina  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
polietilenglikol

#### Črnilo kapsule

šelak  
propilenglikol  
koncentrirana raztopina amoniaka

kalijev hidroksid  
titanov dioksid (E171)  
črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

V zaprti plastenki, ki vsebuje 28 ali 90 kapsul, oziroma v skupnem pakiranju, ki vsebuje 112 kapsul (4 pakiranja po 28): 3 leta.

V zaprti plastenki, ki vsebuje 10 kapsul: 2 leta.

Po prvem odprtju: 18 tednov.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenka vsebuje eno ali več zatesnjenih vsebnikov s silikagelom, ki ohranja kapsule suhe. Vsebnike pustite v plastenki.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Bela plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s pečatom proti poseganju, z za otroke varnim pokrovčkom, skupaj z enim ali več vsebniki silikagela kot sredstva za sušenje.

Velikosti pakiranja: 10, 28 ali 90 kapsul ter skupna pakiranja s 112 (4 pakiranja po 28) kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/801/001  
EU/1/12/801/002  
EU/1/12/801/004  
EU/1/12/801/005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. november 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. Avgusta 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA TRGOVANJE Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA Z ENO PLASTENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

Constella 290 mikrogramov trde kapsule  
linaklotid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula  
10 kapsul  
28 kapsul  
90 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

constella 290 mcg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA S 4 PLASTENKAMI S PO 28 KAPSULAMI (SKUPNO PAKIRANJE)  
VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI**

### **1. IME ZDRAVILA**

Constella 290 mikrogramov trde kapsule  
linaklotid

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/12/801/005 Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

constella 290 mcg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA ŠKATLA Z ENO PLASTENKO Z 28 KAPSULAMI (VELIKO PAKIRANJE)**

**BREZ "BLUE BOX" PODATKOV**

**1. IME ZDRAVILA**

Constella 290 mikrogramov trde kapsule  
linaklotid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

28 kapsul. Del skupnega pakiranja; ne sme se prodajati ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/12/801/005 Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

constella 290 mcg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Constella 290 mikrogramov trde kapsule  
linaklotid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula  
10 kapsul  
28 kapsul  
90 kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/12/801/001 10 kapsul  
EU/1/12/801/002 28 kapsul  
EU/1/12/801/004 90 kapsul  
EU/1/12/801/005 112 Večkratno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Constella 290 mikrogramov trde kapsule linaklotid

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Constella in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Constella
3. Kako jemati zdravilo Constella
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Constella
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Constella in za kaj ga uporabljamo

##### Za kaj se zdravilo Constella uporablja

Zdravilo Constella vsebuje učinkovino linaklotid. Uporablja se za zdravljenje zmerno hudih do hudih simptomov razdražljivega črevesja (IBS – irritable bowel syndrome) z zaprtostjo pri odraslih bolnikih.

IBS je pogosta motnja črevesja. Glavni simptomi razdražljivega črevesja z zaprtjem vključujejo:

- bolečino v želodcu ali trebuhu
- občutek napenjanja
- neredno odvajanje blata, trdo, majhno ali v kroglice oblikovano blato

Ti simptomi se lahko med posamezniki razlikujejo.

##### Kako deluje zdravilo Constella

Zdravilo Constella deluje lokalno v črevesju tako, da zmanjša občutek bolečine in napenjanje ter ponovno vzpostavi običajno delovanje črevesja. Zdravilo se ne absorbira v telo, temveč se veže na receptor na površini črevesja, imenovan gvanilat ciklaza C. Z vezavo na ta receptor zavre občutek bolečine in omogoči vstopanje tekočine iz telesa v črevesje ter s tem zmehča blato in poveča izločanje blata.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Constella

##### Ne jemljite zdravila Constella:

- če ste alergični na linaklotid ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če vi ali vaš zdravnik veste, da imate blokado v želodcu ali črevesju.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik vam je dal to zdravilo, ko je izključil druge bolezni, še posebej črevesne bolezni, in je zaključil, da imate sindrom razdražljivega črevesja z zaprtostjo. Ker imajo lahko omenjene druge bolezni enake simptome

kot sindrom razdražljivega črevesja, je pomembno, da o vseh spremembah ali nepravilnostih simptomov takoj poročate zdravniku.

V primeru hude ali dolgotrajne driske (pogosto izločanje vodenega blata, ki traja 7 dni ali več) prenehajte jemati zdravilo Constella in se posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4). Pijte veliko tekočine, da nadomestite izgubo vode in elektrolitov, kot je kalij, ki se pojavi zaradi driske.

Če imate hude simptome v trebuhu, ki ne pojenjajo ali se slabšajo, prenehajte jemati zdravilo Constella in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ker gre lahko za simptome nastanka luknje v črevesni steni (perforacija prebavil). Glejte poglavje 4.

Če začnete krvaveti iz črevesja ali danke, se posvetujte z zdravnikom.

Zlasti bodite pazljivi, če ste starejši od 65 let, saj obstaja večja verjetnost za pojav driske.

Poleg tega bodite posebej pozorni, če imate hudo ali dolgotrajnejšo drisko ter dodatno bolezen, kot so visok krvni tlak, predhodno bolezen srca in ožilja (npr. predhodne srčne kapi) oziroma sladkorna bolezen.

Če se pojavi vnetna bolezen črevesja, kot je Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis, se posvetujte z zdravnikom, saj uporaba zdravila Constella pri teh boleznih ni priporočljiva.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom do 18. leta starosti, ker varnost in učinkovitost zdravila Constella v tej starostni skupini nista bili dokazani.

### **Druga zdravila in zdravilo Constella**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila morda ne bodo delovala dovolj učinkovito, če imate hudo ali dolgotrajno drisko, na primer:

- peroralna kontracepcijska sredstva. Če ste imeli zelo hudo drisko, kontracepcijska tableta morda ne bo delovala pravilno, zato priporočamo uporabo dodatne kontracepcijske metode. Glejte navodila v navodilih za uporabo kontracepcijskih tablet, ki jih jemljete;
- zdravila, ki zahtevajo skrbno in natančno odmerjanje, kot je levotiroksin (hormon za zdravljenje zmanjšane delovanja ščitnice).

Nekatera zdravila lahko povečajo tveganje za pojav driske ob hkratnem jemanju zdravila Constella, na primer:

- zdravila za zdravljenje želodčnih razjed ali prekomernega tvorjenja želodčne kisline, imenovana zaviralci protonske črpalke;
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja, imenovana nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID);
- odvajala.

### **Zdravilo Constella skupaj s hrano**

Zdravilo Constella lahko pri jemanju skupaj s hrano povzroči pogostejšo potrebo po iztrebljanju ali drisko (tekoče blato), kot če ga jemljete na prazen želodec (glejte poglavje 3).

### **Nosečnost in dojenje**

Podatki o uporabi zdravila Constella pri nosečnicah in doječih ženskah so omejeni.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, ne jemljite tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

V študiji, ki je vključevala sedem doječih mater, ki so dojenčke hranile izključno z lastnim mlekom in so se že zdravile z linaklotidom, v mleku niso odkrili linaklotida ali njegovih aktivnih presnovkov. Zato se smatra, da dojenček pri dojenju ni izpostavljen linaklotidu in da se zdravilo Constella lahko uporablja med dojenjem.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Constella ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **3. Kako jemati zdravilo Constella**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena kapsula (tj. 290 mikrogramov linaklotida) peroralno enkrat na dan. Kapsulo vzemite vsaj 30 minut pred obrokom.

Če po **4 tednih** zdravljenja ni znakov izboljšanja, se posvetujte z zdravnikom.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Constella, kot bi smeli**

Najverjetnejši učinek prevelikega odmerka zdravila Constella je driska. Če ste vzeli preveč tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Constella**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob načrtovanem času, nato pa nadaljujte kot običajno.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Constella**

Najbolje je, da se pred dejanskim prenehanjem jemanja zdravila Constella o tem pogovorite z zdravnikom. Vendar pa lahko zdravljenje z zdravilom Constella varno prekinete kadar koli.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

Driska je običajno kratkotrajna, če pa se pojavi huda ali dolgotrajna driska (pogosto ali tekoče blato, ki traja 7 dni ali več) in imate občutek vrtoglavice, ste omotični ali omedlite, prenehajte jemati zdravilo Constella in se posvetujte z zdravnikom.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v želodcu ali trebuhu
- občutek napenjanja
- vetrovi
- trebušna gripa (virusni gastroenteritis)
- občutek omotičnosti

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- pomanjkanje nadzora nad odvajanjem blata (fekalna inkontinenca)
- nujna potreba po odvajanju blata
- občutek vrtoglavice, če hitro vstanete
- dehidracija
- nizka raven kalija v krvi

- zmanjšana apetit
- krvavenje iz danke
- krvavenje iz črevesja ali danke, vključno s krvavenjem hemeroidov
- slabost
- bruhanje
- koprivnica (urtikarija)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- znižana raven hidrogenkarbonata v krvi
- nastanek luknje v črevesni steni (perforacija prebavil)

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- izpuščaj

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Constella**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Po prvem odprtju plastenke je treba kapsule uporabiti v 18 tednih.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**Opozorilo:** Plastenka vsebuje eno ali več zatesnjenih vsebnikov s silikagelom, ki ohranja kapsule suhe. Vsebnike pustite v plastenki. Ne pogoltnite jih.

Ne uporabljate tega zdravila, če opazite kakršne koli znake poškodb plastenke ali spremembe v izgledu kapsul.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Constella**

- Učinkovina je linaklotid. Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.
- Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, hipromeloza, kalcijev klorid dihidrat in levcin.

Ovojnica kapsule: rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), želatina in polietilenglikol.

Črnilo: šelak, propilenglikol, koncentrirana raztopina amoniaka, kalijev hidroksid, titanov dioksid (E171) in črni železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Constella in vsebina pakiranja**

Kapsule so bela do belkasto oranžna, z oznako „290“ v sivem črnilu.

Pakirane so v beli plastenki iz polietilena velike gostote (HDPE) s pečatom proti poseganju in za otroke varno navojno zaporko, skupaj z enim ali več vsebniki silikagela kot sredstva za sušenje.

Zdravilo Constella je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 10, 28 ali 90 kapsul, in v skupnih pakiranjih s 112 kapsulami, ki vsebujejo 4 plastenke s po 28 kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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  
Tlf: +45 72 30 20 28

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.