

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Constella 290 mikrogrammi kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 290 mikrogrammi linaklotiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Valge, kollakasvalge kuni oranž läbipaistmatu kapsel (18 mm x 6,35 mm), millele on halli tindiga märgistus „290”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Constella on näidustatud kõhukinnisusega esineva mõõduka kuni raske soole ärritussündroomi sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks kapsel (290 mikrogrammi) üks kord päevas.

Arstid peavad ravi jätkamise vajadust perioodiliselt hindama. Linaklotiidi efektiivsus vähemalt 6 kuu vältel on tõestatud topeltblindatud platseebokontrolliga uuringutes. Kui patsientidel ei ole sümptomid pärast 4-nädalast ravi paranenud, tuleb patsient uuesti läbi vaadata ning hinnata ravi jätkamise eeliseid ja riske.

Patsientide erirühmad

Maksa- või neerukahjustusega patsiendid

Annuse reguleerimine pole maksa- või neerukahjustusega patsientide puhul vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Kuigi eakate patsientide korral ei ole annuse kohandamine vajalik, tuleb ravi hoolikalt jälgida ning perioodiliselt uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Lapsed

Constella ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Constellat ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks. Kapsel tuleb võtta vähemalt 30 minutit enne söögikorda (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaoleva või kahtlustatava seedetrakti mehaanilise obstruktsiooniga patsiendid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Constellat tuleb kasutada pärast orgaaniliste haiguste välistamist ja mõõduka kuni raske soole ärritussündroomi (vt lõik 5.1) diagnoosi kinnitamist.

Patsiendid peavad olema teadlikud, et ravi ajal võib esineda kõhulahtisust ja seedetrakti alumise osa verejooks. Neid tuleb juhendada teavitama oma arsti raske või pikaajalise kõhulahtisuse esinemisest või seedetrakti alumise osa verejooksust (vt lõik 4.8).

Pikaajalise (st üle 1 nädala kestva) või raske kõhulahtisuse esinemisel tuleks kaaluda kuni kõhulahtisuse lakkamiseni linaklotiidi manustamise ajutist lõpetamist. Täiendav ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kellel on soodumus vee või elektrolüütide tasakaalu häirimisele (nt eakad, kardiovaskulaarhaiguste (CV), diabeedi või hüpertensiooniga patsiendid) ja kaaluda tuleb elektrolüütide taseme jälgimist.

Pärast linaklotiidi kasutamist on teatatud soole perforatsiooni juhtudest patsientidel, kellel on seisundid, mis võivad olla seotud sooleseina lokaliseeritud või difuusse nõrkusega. Patsientidel tuleb soovitada tugeva, püsiva või tugevneva kõhuvalu korral pöörduda viivitamatult arsti poole; nende sümptomite ilmnemisel tuleb linaklotiidiga ravi katkestada.

Linaklotiidi kasutamist kroonilise põletikulise soolehaiguse nagu Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidel ei ole uuritud; seetõttu pole Constella kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Eakad patsiendid

Andmed eakate patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Seoses kliinilistes uuringutes täheldatud diarröa suurema riskiga (vt lõik 4.8) tuleb pöörata nendele patsientidele suuremat tähelepanu ning tähelepanelikult ja perioodiliselt tuleb hinnata ravist saadava kasu ja riski suhet.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Linaklotiid on pärast soovitatavate kliiniliste annuste manustamist plasmas harva tuvastatav ja *in vitro* uuringud on näidanud, et linaklotiid ei ole tsütokroom P450 ensüümsüsteemi substraat ega ka inhibiitor/indutseerija ning et see ei reageeri mitmete tavaliste väljavoolu- ja sissevoolutransporteritega (vt lõik 5.2).

Toidu koostoime kliiniline uuring tervetel patsientidel näitas, et linaklotiid raviannustes ei olnud plasmas tuvastatav ei pärast sööki ega pärast paastumist. Constella võtmine pärast sööki põhjustas sagedasemaid ja vedelamaid väljaheiteid ning rohkem gastrointestinaalseid kõrvalnähte kui võtmine pärast paastumist (vt lõik 5.1). Kapsel tuleb võtta 30 minutit enne sööki (vt lõik 4.2).

Samaaegne ravi prootonpumba inhibiitorite, lahtistite või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega võib kõhulahtisuse ohtu suurendada. Constella ning nende ravimite koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Raske või pikaajaline kõhulahtisus võib mõjutada teiste suukaudsete ravimite imendumist. Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite mõju võib väheneda, mistõttu on soovitatav kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid, et tagada suukaudse rasestumisvastase vahendi toimimine (vt suukaudse rasestumisvastase vahendi teavet). Ettevaatlik tuleb olla seedetraktis imenduvate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite (nagu levotüroksiin) määramisel, sest nende mõju võib väheneda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed linaklotiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Constella kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Constella imendub pärast suukaudset manustamist minimaalselt. Ainult piimaga läbi viidud imetamise uuringu käigus seitsmel imetaval naisel, kes juba võtsid ravieesmärgil linaklotiidi, ei tuvastatud piimas linaklotiidi ega selle aktiivset metaboliiti. Seega ei põhjusta rinnaga toitmine eeldatavasti imiku kokkupuudet linaklotiidiga ja Constella't võib kasutada ka imetamise ajal.

Linaklotiidi või selle metaboliidi mõju piima produktsioonile imetavatel naistel ei ole uuritud.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita mingit toimet ei isas- ega emasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Constella ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kontrolliga kliinilistes uuringutes manustati linaklotiidi suukaudselt 1166 soole ärritussündroomiga patsiendile. Neist patsientidest sai 892 isikut linaklotiidi soovitatavas annuses 290 mikrogrammi ööpäevas. Summaarne ravimiga kokkupuude kliinilises programmis ületas 1500 patsientaastat. Kõige sagedasem Constella raviga seostatav kõrvaltoime oli kõhulahtisus, mis oli peamiselt kerge kuni mõõduka raskusega ja esines alla 20% patsientidest. Harvadel ja rasketel juhtudel võib kõhulahtisuse tagajärjel tekkida dehüdratsioon, hüpokaleemia, bikarbonaadi taseme vähenemine veres, pearinglus ja ortostaatiline hüpotensioon.

Teised sagedased kõrvaltoimed ($> 1\%$) olid kõhuvalu, kõhu paisumine ja kõhupuhitus.

Kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt (tabel 1) on soovitatava annusega 290 mikrogrammi ööpäevas teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mille sagedused on: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest on teatatud kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt soovitatava annusega 290 mikrogrammi ööpäevas

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmat a
Infektsioonid ja infestatsioonid		Viraalne gastroenteriit			
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüpokaleemia Dehüdratsioon Söögiisu vähenemine		
Närvisüsteemi häired		Pearinglus			
Vaskulaarsed häired			Ortostaatiline hüpotensioon		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisu s	Kõhuvalu Kõhupuhitus Kõhu paisumine	Roojapidamatus Roojamispakitsu s Seedetrakti alumise osa veritsus, s.h hemorroidide veritsus ja veritsus pärasoolest liveldus Oksendamine	Gastrointest inaalne perforatsioo n	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Urtikaaria		Lööve
Uuringud				Bikarbonaa di taseme vähenemine veres	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus on sagedaseim kõrvaltoime ja see vastab toimeaine farmakoloogilisele toimele. Ravi saanud patsientidest 2% koges rasket kõhulahtisust ning 5% patsientidest katkestas ravi kliinilistes uuringutes kõhulahtisuse tõttu.

Enamik teatatud kõhulahtisuse juhtudest olid kerged (43%) kuni mõõdukad (47%); 2%-l ravitud patsientidel esines raske kõhulahtisus. Ligikaudu pooled kõhulahtisuse episoodidest algas esimese ravinädala jooksul.

Ligikaudu kolmandikul patsientidest möödus kõhulahtisus seitsme päeva jooksul, kuid 80 patsiendil (50%) kestis kõhulahtisus rohkem kui 28 päeva (need moodustasid 9,9% kõigist linaklotiidiga ravitud patsientidest).

Viis protsenti patsientidest katkestas kliinilistes uuringutes ravi kõhulahtisuse tõttu. Kõhulahtisusest tingitult ravi katkestanud patsientidel taandus kõhulahtisus paari päeva jooksul pärast ravi katkestamist.

Võrreldes kliinilistesse uuringutesse kaasatud soole ärritussündroomi kogupopulatsiooniga, teatasid kõhulahtisust sagedamini eakad (> 65 aastat vanad), hüpertensiooniga ja diabeediga patsiendid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada ravimi teadaolevate farmakodünaamiliste toimete võimendumisest tingitud sümptomeid, peamiselt kõhulahtisust. Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringus, mille käigus manustati üksikannus 2897 mikrogrammi (kuni 10 korda suurem soovitatavast raviannusest), oli patsientide ohutusprofiil kooskõlas üldpopulatsiooniga, sealjuures oli kõhulahtisus sagedasem teatatud kõrvaltoime.

Üleannustamisel peaks patsienti ravima sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendama toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhukinnisuse vastased ained, teised kõhukinnisuse vastased ained, ATC-kood: A06AX04

Toimemehhanism

Linaklotiid on guanülaattsüklaas-C (GC-C) retseptori agonistide klassi esindaja, millel on siseelunditele analgeetiline toime ja ka sekretoorne toime.

Linaklotiid on 14 aminohappest koosnev sünteetiline peptiid, mis on struktuurilt seotud endogeense guanüliinpeptiidide perekonnaga. Nii linaklotiid kui ka selle aktiivne metaboliit seonduvad GC-C retseptoriga seedetrakti epiteeli valendikupoolsel pinnal. On täheldatud, et oma mõju tõttu GC-C-le vähendab linaklotiid siseelundite valu ja suurendab seedetrakti läbitavust loomudelitel ning jämesoole läbitavust inimestel. GC-C aktiveerumise tulemus on tsükilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) kontsentratsioonide suurenemine nii rakuväliselt kui ka -siseselt. Rakuväline cGMP vähendab valu juhtivate närvikiudude aktiivsust, leevendades tulemusena siseelundite valu loomudelitel. Aktiveerides tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (CFTR), põhjustab rakusisene cGMP kloriidi ja bikarbonaadi eritumise seedetrakti valendikku, mille tulemusel suureneb soolesisene vedeliku hulk ja kiireneb läbitavus.

Farmakodünaamilised toimed

Ristuva disainiga toidu koostoimeuuringus manustati 18 tervele uuringus osalejale 290 mikrogrammi Constella 7 päeva jooksul kas tühja või täis kõhuga. Constella võtmine vahetult pärast kõrge rasvasisaldusega hommikusööki andis paastunud olekus võtmisega võrreldes tulemuseks sagedasemad ja vedelamad väljaheited ning põhjustas rohkem gastrointestinaalseid kõrvalnähte.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Linaklotiidi efektiivsust tõestati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus soole ärritussündroomiga patsientidel. Ühes kliinilises uuringus (uuring 1) raviti 804 patsienti 290 mikrogrammi Constella või platseeboga üks kord ööpäevas 26 nädala jooksul. Teises kliinilises uuringus (uuring 2) raviti 800 patsienti 12 nädalat ja seejärel randomiseeriti uuesti täiendavaks 4-nädalaseks raviperioodiks. 2-nädalase ravieelse algperioodi jooksul oli patsientide kõhuvalu keskmine skoor 5,6 (skaalal 0...10), kõhuvalu päevi oli 2,2%, keskmine kõhupuhituse skoor oli 6,6 (skaalal 0...10) ja nädala keskmine spontaansete defekatsioonide (ing k *spontaneous bowel movements*, SBM) arv oli 1,8.

3. faasi kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientide lähteandmed olid järgmised: keskmine vanus oli 43,9 aastat [vahemikus 18...87 aastat; 5,3% oli ≥ 65 aastased] ja 90,1% patsiente oli naissoost. Kõik patsiendid vastasid soole ärritussündroomi Rooma II kriteeriumidele ja olid kohustatud teatama, kui neil esines 2-nädalase algperioodi jooksul kõhuvalu, mis ületas numbrilisel 0...10-punktilisel skaalal

skoori ≥ 3 (kriteerium on vastavuses mõõdukast kuni raske soole ärritussündroomi populatsiooniga), ja kui neil esines < 3 täielikku spontaanset defekatsiooni ja ≤ 5 SBM-i nädalas.

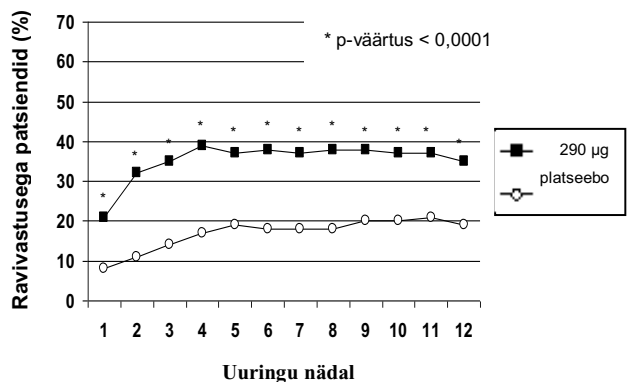
Mõlema kliinilise uuringu esmased kombineeritud tulemusnäitajad olid soole ärritussündroomi leevendusastme ravivastuse määr ning kõhuvalu/ebamugavustunde ravivastuse määr 12 nädalal. Soole ärritussündroomi leevenduse ravivastus saavutati, kui patsiendil leevenesid sümptomid oluliselt või täielikult vähemalt 50% raviperioodi ulatuses; kõhuvalu/ebamugavustunde ravivastusega patsient oli patsient, kelle sümptomid paranesid vähemalt 30% võrra vähemalt 50% raviperioodi ulatuses.

12 nädala andmete puhul näitab 1. uuring, et soole ärritussündroomi leevendusastme ravivastust sai täheldada 39%-l linaklotiidiga ravitud patsientidest võrreldes 17%-ga patsientidest, kes said platseebot ($p < 0,0001$), ning kõhuvalu/ebamugavustunde ravivastuse saavutas 54% linaklotiidiga ravitud patsientidest võrreldes 39%-ga patsientidest, kes said platseebot ($p < 0,0001$). 2. uuring näitab, et soole ärritussündroomi leevendusastme ravivastust sai täheldada 37%-l linaklotiidiga ravitud patsientidest võrreldes 19%-ga patsientidest, kes said platseebot ($p < 0,0001$), ning kõhuvalu/ebamugavustunde ravivastuse saavutas 55% linaklotiidiga ravitud patsientidest võrreldes 42%-ga patsientidest, kes said platseebot ($p = 0,0002$).

26 nädala andmete puhul näitab 1. uuring, et soole ärritussündroomi ($p < 0,0001$) ja kõhuvalu/ebamugavustunde leevendusastme ravivastust ($p < 0,0001$) sai täheldada vastavalt 37%-l ja 54%-l linaklotiidiga ravitud patsientidest võrreldes 17% ja 36%-ga patsientidest, kes said platseebot.

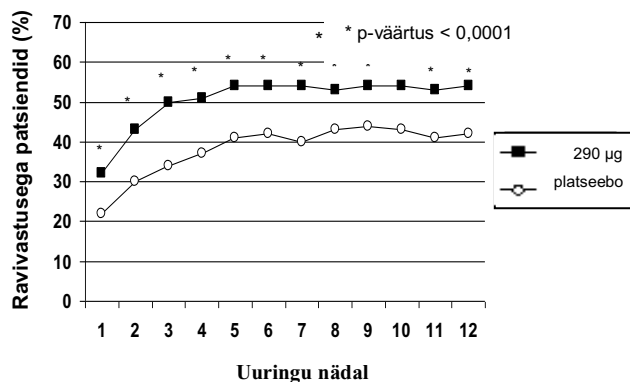
Mõlemas uuringus täheldati neid tulemusi 1. nädalal ja need kestsid kogu raviperioodi vältel (joonised 1 ja 2). Kui ravi lõpetati pärast 3-kuulist pidevat ravi, täheldati, et linaklotiid ei põhjusta tagasilöögiefekti.

Joonis 1. Soole ärritussündroomi (IBS) leevenduse ravivastus



III faasi kliiniliste uuringute koondandmed (uuring nr 1 ja nr 2)
(ravikavatsuslik populatsioon)

Joonis 2. Kõhuvalu/ebamugavustunde ravivastus



III faasi kliiniliste uuringute koondandmed (uuring nr 1 ja nr 2)
(ravikavatsuslik populatsioon)

Soole ärritussündroomi teised tunnused ja sümptomid, sealhulgas puhitus, täieliku spontaanse defekatsiooni (ing k *complete* SBM, CSBM) sagedus, pingutamine ja väljaheite konsistents, paranesid linaklotiidiga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega ($p < 0,0001$) nagu on näidatud järgmises tabelis. Need toimed saavutati 1. nädalal ja kestsid kogu raviperioodi vältel.

Linaklotiidi mõju soole ärritussündroomi sümptomitele ravi esimese 12 nädala jooksul ühendatud 3. faasi kliinilistes uuringutes (uuringud 1 ja 2).

Peamised teised tulemusnäitajad	Platseebo (N = 797)			Linaklotiid (N = 805)			
	Alg-väärtus Keskmine	12 nädalat Keskmine	Muutus alg-väärtuse suhtes Keskmine	Alg-väärtus Keskmine	12 nädalat Keskmine	Muutus alg-väärtuse suhtes Keskmine	LS-i keskmine erinevus platseebost
Puhitus (NRS-il 11 punkti)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM-i/nädalas	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Väljaheite konsistents (BSFS-i skoor)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Pingutus (5-punktine järjekorras)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

*p < 0,0001, linaklotiid vs. platseebo. LS: vähimruut
CSBM: täielik spontaanne defekatsioon

Ravi linaklotiidiga andis tulemuseks ka valideeritud ja haigusspetsiifilise elukvaliteedi määra olulise paranemise (IBS-QoL; p < 0,0001), ja EuroQoL (p = 0,001). Kliiniliselt olulise vastuse üldise IBS-QoL-i puhul (erinevus > 14 punkti) saavutas 54% linaklotiidiga ravitud patsientidest võrreldes 39% platseeboga ravitud patsientidega.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Constellaga läbi viidud kliiniliste uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise idiopaatilise kõhukinnisuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Üldjuhul on linaklotiid pärast suukaudsete raviannuste manustamist vereplasmas minimaalselt tuvastatav, mistõttu ei saa arvutada standardseid farmakokineetika parameetreid.

Pärast linaklotiidi kuni 966-mikrogrammiste üksikannuste ja kuni 290-mikrogrammiste mitmekordsete annuste manustamist ei olnud lähteaine ega aktiivse metaboliidi (destürosiin) tase plasmas tuvastatav. 2897 mikrogrammi linaklotiidi manustamisel 8. päeval, pärast 7-päevast ravikuuri 290 mikrogrammiga ööpäevas, oli linaklotiid tuvastatav vaid 2 patsiendil 18-st, kusjuures kontsentratsioonid olid veidi üle määramise alampiiri 0,2 ng/ml (kontsentratsioonide vahemik oli 0,212...0,735 ng/ml). Kahes 3. faasi uuringus, milles patsientidele manustati 290 mikrogrammi linaklotiidi üks kord ööpäevas, tuvastati linaklotiidi vaid 2 patsiendil 162-st pärast ligikaudu 2 tunni möödumist linaklotiidi esimese annuse manustamisest (kontsentratsioonid olid 0,241 ng/ml kuni 0,239 ng/ml) ja mitte ühelgi 162 patsiendist pärast 4-nädalast ravi. Aktiivset metaboliiti ei tuvastatud ühelgi ajaperioodil ühelgi patsiendil 162-st.

Jaotumine

Kuna linaklotiid on raviannuste manustamise järgselt plasmas harva tuvastatav, ei ole standardseid jaotuvuse uuringuid läbi viidud. Eeldatavasti jaotub linaklotiid süsteemselt ebaolulisel hulgal või üldse mitte.

Biotransformatsioon

Linaklotiid metaboliseeritakse seedetraktis lokaalselt peamiseks aktiivseks metaboliidiks des-türosiiniks. Nii linaklotiid kui ka aktiivne metaboliit destürosiin redutseeritakse ja proteolüüsitakse seedetraktis ensümaatilisel viisil väiksemateks peptiidideks ja looduslikeks aminohapeteks.

Linaklotiidi ja selle peamise aktiivse metaboliidi MM-419447 potentsiaalset inhibeerivat toimet inimese väljavoolutransporteritele BCRP, MRP2, MRP3 ja MRP4 ning sissevoolutransporteritele OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 ja OCTN1 uuriti *in vitro*. Selle uuringu tulemused näitasid, et kumbki peptiid ei ole kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide kasutamisel uuritud transporterite inhibiitor.

Linaklotiidi ja selle metaboliitide toimet tavapäraste seedetraktensüümide (CYP2C9 ja CYP3A4) ning maksaensüümide (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) inhibeerimisel või maksaensüümide (CYP1A2, 2B6 ja 3A4/5) indutseerimisel uuriti *in vitro*. Nende uuringute tulemused näitasid, et linaklotiid ja tema metaboliit destürosiin ei ole tsütokroom P450 ensüümsüsteemi inhibiitorid ega indutseerijad.

Eritumine

Pärast linaklotiidi ühekordse suukaudse annuse 2897 mikrogrammi manustamist 8. päeval pärast 7-päevast ravi annusega 290 mikrogrammi/päevas 18 tervel vabatahtlikul, tuvastati väljaheites ligikaudu 3...5% annusest, millest praktiliselt kõik oli aktiivse metaboliidi destürosiinina.

Vanus ja sugu

Kliinilisi uuringuid vanuse ja soo mõju hindamise kohta linaklotiidi kliinilisele farmakokineetikale ei ole läbi viidud, kuna see on plasmas harva tuvastatav. Sugu ei oma eeldatavasti annustamisele mingit mõju. Vanust puudutava teabe saamiseks vt lõike 4.2, 4.4 ja 4.8.

Neerukahjustus

Constella kasutamist neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Linaklotiid on plasmas harva tuvastatav, mistõttu ei mõjuta neerukahjustus eeldatavalt lähteaine ega metaboliidi kliirensit.

Maksakahjustus

Constella kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Linaklotiid on plasmas harva tuvastatav ja seda ei metaboliseeri maksa tsütokroomi P450 ensüümid, mistõttu ei mõjuta maksakahjustus eeldatavalt ravimi ega metaboliidi metabolismi ega kliirensit.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos 4–6 mPa·s – asendustüüp 2910
Kaltsiumkloriidihüdraat
Leutsiin

Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)
Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Polüetüleenglükool

Kapsli tint

Šellak
Propüleenglükool

Kontsentreeritud ammoniaagilahus
Kaaliumhüdroksiid
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudel, milles on 28 või 90 kapslit, ja mitmikpakend, milles on 112 kapslit (neli 28 kapsliga pakendit): 3 aastat.

Avamata pudel, milles on 10 kapslit: 2 aastat.

Pärast esmast avamist: 18 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Pudel sisaldab üht või enam niiskust imavat silikageeli sisaldavat suletud pakendit, et hoida kapsleid kuivana. Hoidke niiskust imavaid pakendeid pudelis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel pitseeritud, lapsekindla korgiga koos ühe või enama silikageeli sisaldava niiskust imava pakendiga.

Pakendi suurused: 10, 28, või 90 kapslit ning mitmikpakendid, milles on 112 kapslit (neli 28 kapsliga pudelit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/801/001

EU/1/12/801/002

EU/1/12/801/004

EU/1/12/801/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. november 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. august 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Forest Laboratories Ireland Limited
Clonsaugh Business and Technology Park
Clonsaugh
Dublin 17, D17 E400
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜHTE PUDELIT SISALDAV VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Constella 290 mikrogrammi kõvakapslid
linaclotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 290 mikrogrammi linaklotiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

10 kapslit

28 kapslit

90 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Desikanti mitte alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast avamist kasutada 18 nädala jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

constella 290 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

NELJA 28 KAPSLIGA PUDELIT SISALDAV VÄLISKARP (MITMIKPAKEND) SINISE RAAMIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Constella 290 mikrogrammi kõvakapslid
linaclotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 290 mikrogrammi linaklotiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

Mitmikpakend: 112 kapslit (neli 28 kapsliga pudelit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Desikanti mitte alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast avamist kasutada 18 nädala jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/801/005 mitmikpakend: 112 kapslit (neli 28 kapsliga pudelit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

constella 290 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜHTE 28 KAPSLIGA PUDELIT SISALDAV SISEKARP (MITMIKPAKEND)

ILMA SINISE RAAMITA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Constella 290 mikrogrammi kõvakapslid
linaclotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 290 mikrogrammi linaklotiidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

28 kapslit. Mitmikpakendi osa, mida ei saa eraldi müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Desikanti mitte alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast avamist kasutada 18 nädala jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/801/005 mitmikpakend: 112 kapslit (neli 28 kapsliga pudelit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

constella 290 µg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Constella 290 mcg kõvakapslid
linaclotidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 290 mikrogrammi linaklotiidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

10 kapslit

28 kapslit

90 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast avamist kasutada 18 nädala jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie (logo)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/801/001 10 kapslit

EU/1/12/801/002 28 kapslit

EU/1/12/801/004 90 kapslit

EU/1/12/801/005 mitmikpakend: 112 kapslit (neli 28 kapsliga pudelit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Constella 290 mikrogrammi kõvakapslid linaklotiid (*linaclotidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Constella ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Constella võtmist
3. Kuidas Constellat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Constellat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Constella ja milleks seda kasutatakse

Milleks Constellat kasutatakse

Constella sisaldab toimeainet linaklotiidi. Seda kasutatakse kõhukinnisusega kulgeva mööduka kuni raske soole ärritussündroomi sümptomite raviks täiskasvanud patsientidel.

Soole ärritussündroom on sage seedetrakti haigus. Kõhukinnisusega kulgeva soole ärritussündroomi peamised sümptomid on:

- mao- või kõhuvalu;
- puhitustunne;
- harvad kõvad väikesed või pabulataolised väljaheited (*faeces*).

Need sümptomid võivad inimestel erineda.

Kuidas Constella toimib

Constella toimib lokaalselt teie seedetraktis, aidates vähendada valu ja alandada puhitust ning taastada soolestiku normaalset funktsiooni. See ei imendu organismi, vaid kinnitub seedetrakti pinnal oleva retseptori külge. Seda retseptorit nimetatakse guanülaatsüklaas-C-ks. Ravim blokeerib sellele retseptorile kinnitumisega valuaistingu ja võimaldab vedelikul organismist seedetrakti siseneda, soodustades seeläbi rooja väljutamist ning aktiveerides soolestiku funktsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Constella võtmist

Constellat ei tohi võtta:

- kui olete linaklotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie või teie arst teab, et teie maos või soolestikus esineb sulgus.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teie arst on teile selle ravimi määranud pärast teiste haiguste, eriti seedetrakti häirete välistamist ning veendumist selles, et kannatate kõhukinnisusega soole ärritussündroomi all. Kuna teistel haigustel võivad olla samasugused sümptomid kui soole ärritussündroomil, on oluline, et teavitaksite arsti viivitamatult mis tahes muudatustest sümptomites või nende ebaregulaarsusest.

Kui teil esineb raske või pikaajaline kõhulahtisus (sagedased vesised väljaheited 7 päeva jooksul või kauem), lõpetage palun Constella võtmine ja võtke ühendust oma arstiga (vt lõik 4). Kõhulahtisusest tuleneva vedeliku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) kao kompenseerimiseks jooge palju vedelikku.

Kui teil on tõsised kõhusümptomid, mis püsivad või süvenevad, lõpetage Constella võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, sest need võivad olla sooleseina tekkiva augu (gastrointestinaalne perforatsioon) sümptomid. Vt lõik 4.

Rääkige oma arstiga, kui teil esineb veritsust seedetraktist või pärasoolest.

Kui olete üle 65-aastane, olge eriti ettevaatlik, sest kõhulahtisuse tekkimise oht on suurem.

Olge eriti ettevaatlik ka siis, kui teil on raske või pikaajaline kõhulahtisus ja te kannatate veel mõne haiguse (näiteks kõrge vererõhu) all, teil on varem olnud südame või veresoontega seotud haigus (näiteks varasem südameinfarkt) või teil on diabeet.

Rääkige oma arstiga, kui teil on põletikuline soolehaigus (näiteks Crohni tõbi või haavandiline koliit), sest Constella ei ole neile patsientidele soovitatav.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, kuna Constella ohutus ja efektiivsus selles vanusegrupis pole tõestatud.

Muud ravimid ja Constella

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Raskekujuline või pikaajaline kõhulahtisus võib mõjutada mõne allpool loetletud ravimi toimimist:
- Suukaudsed rasestumisvastased vahendid. Kui teil on raskekujuline kõhulahtisus, ei pruugi rasestumisvastane tablett efektiivselt toimida ning soovituslik on rasestumisvastase lisameetodi kasutamine. Vaadake rasestumisvastase tableti pakendi infolehel toodud instruksioone.
- Ravimid, mis vajavad hoolikat ja täpset doseerimist, näiteks levotüroksiin (hormoon, millega ravitakse kilpnäärme alatalitlust).
- Mõni ravim võib koos Constellaga võtmisel suurendada kõhulahtisuse ohtu, nt:
 - ravimid, mida nimetatakse prootonpumba inhibiitoriteks ja mida kasutatakse maohaavandite või liigse maohappe ravis.
 - valu ja põletiku ravis kasutatavad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.
 - lahtistid.

Constella koos toiduga

Toiduga võtmisel põhjustab Constella sagedasemaid defekatsioone ja kõhulahtisust (vedelamaid väljaheiteid) võrreldes manustamisega tühjale kõhule (vt lõik 3).

Rasedus ja imetamine

Teave Constella toime kohta rasedatele ja imetavatele naistele on piiratud.

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, välja arvatud juhul, kui teie arst seda soovitab.

Ainult piimaga läbi viidud imetamise uuringu käigus seitsmel imetaval naisel, kes juba võtsid ravieesmärgil linaklotiidi, ei tuvastatud piimas linaklotiidi ega selle aktiivset metaboliiti. Seega ei

põhjusta rinnaga toitmine eeldatavasti imiku kokkupuudet linaklotiidiga ja Constella't võib kasutada ka imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Constellal puudub toime teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Constellat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks kapsel (st 290 mikrogrammi linaklotiidi) suu kaudu üks kord ööpäevas. Kapsel tuleb võtta vähemalt 30 minutit enne sööki.

Kui sümptomid ei ole **pärast nelja ravinädalat** leevendunud, konsulteerige arstiga.

Kui te võtate Constellat rohkem kui ette nähtud

Constella ettenähtust suurema annuse võtmise kõige tõenäolisem toime on kõhulahtisus. Kui olete võtnud seda ravimit liiga palju, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Constellat võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke lihtsalt järgmine annus ettenähtud ajal ja jätkake tavapärase skeemi järgi.

Kui te lõpetate Constella võtmise

Enne ravi lõpetamist on soovitatav seda oma arstiga arutada. Siiski võib ravi Constellaga mis tahes ajal ohutult lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Kõhulahtisus

Kõhulahtisus on tavaliselt lühiajaline; kui teil aga tekib raske või pikaajaline kõhulahtisus (sagedased vesised väljaheited 7 päeva jooksul või kauem) ja tunnete peapööritust, uimasust või minestate, lõpetage Constella võtmine ja võtke ühendust oma arstiga.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Mao- või kõhuvalu
- Puhitustunne
- Kõhugaasid
- Kõhugriip (viraalne gastroenteriit)
- Peapööritustunne

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Kontrollimatu ja spontaanne rooja väljutamine (roojapidamatus)
- Roojapakitsus
- Pearinglus pärast püstitõusmist
- Vedelikupuudus
- Madal kaaliumitase veres
- Söögiisu vähenemine

- Veritsus pärakust
- Verejooks seedetraktist või pärasoolest, k.a hemorroidide veritsus
- Iiveldus
- Oksendamine
- Lööve (urtikaaria)

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Bikarbonaadi taseme vähenemine veres
- Soolemulgustus (gastrointestinaalne perforatsioon)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Lööve

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Constellat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast pudeli avamist tuleb kapslid ära kasutada 18 nädala jooksul.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Hoiatus. Pudel sisaldab üht või enam niiskust imavat silikageeli sisaldavat suletud pakendit, et hoida kapsleid kuivana. Hoidke niiskust imavaid pakendeid pudelis. Ärge neid alla neelake.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pudelil kahjustust või mis tahes muutust kapslite välimuses.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Constella sisaldab

- Toimeaine on linaklotiid. Iga kapsel sisaldab 290 mikrogrammi linaklotiidi.
- Teised koostisosad on:

Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, kaltsiumkloriidihüdraat ja leutsiin.

Kapsli kest: punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), želatiin ja polüetüleenglükool.

Kapsli tint: šellak, propüleenglükool, kontsentreeritud ammoniaagilahus, kaaliumhüdroksiid, titaandioksiid (E171) ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Constella välja näeb ja pakendi sisu

Kapslid on valged, kollakasvalged kuni oranžid läbipaistmatud kõvakapslid, millele on halli tindiga märgistus „290”.

Need on pakitud valgesse suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelisse, millel on pitseeritud lapsekindel keeratav kork, koos ühe või enama silikageeli sisaldava niiskust imava pakendiga.

Constella on saadaval pakendites, mis sisaldavad 10, 28või 90 kapslit, ning mitmikpakendites, milles on neli 28 kapsliga pudelit ehk kokku 112 kapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

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

Forest Laboratories Ireland Limited
Clonshaugh Business and Technology Park
Clonshaugh
Dublin 17, D17 E400
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lifepharm (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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Käesoleva infolehe kuulamiseks, selle <Braille kirjas>, <suures kirjas> või <audiokoopia> saamiseks pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.