

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Constella 290 mikrogovat kapselit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kapseli sisältää 290 mikrogrammaa linaklotidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kova kapseli.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen ja oranssi läpinäkymätön kapseli (18 mm x 6,35 mm), jossa harmaalla musteella merkintä 290.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Constella on tarkoitettu oireenmukaiseen hoitoon aikuisten keskivaikeaan tai vaikeaan ärtyvän suolen oireyhtymään, johon liittyy ummetusta (IBS-C).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Suosittelun annos on yksi kapseli (290 mikrogrammaa) kerran vuorokaudessa.

Lääkäreiden tulee säännöllisesti arvioida jatkuvan hoidon tarvetta. Linaklotidin teho on osoitettu enintään 6 kuukautta kestäneissä kaksoissokkoutetuissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Jos potilaan oireet eivät ole parantuneet neljän viikon hoidon jälkeen, potilas on tutkittava uudelleen ja hoidon jatkamisesta saatava hyöty ja riskit on arvioitava uudestaan.

#### Erityispotilaat

##### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

##### *Iäkkäät potilaat*

Vaikka iäkkäiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, hoitoa on seurattava huolellisesti ja lääkityksen tarve on arvioitava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

Constellan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Constella-valmistetta ei pidä käyttää lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 5.1).

#### Antotapa

Suun kautta. Kapseli on otettava vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua (ks. kohta 4.5).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on tunnettu tai epäilty vatsa-suolikanavan mekaaninen tukos.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Constellaa saa käyttää sen jälkeen, kun elimelliset sairaudet on poissuljettu ja potilaalle on diagnosoitu keskivaikea tai vaikea IBS-C (ks. kohta 5.1).

Potilaiden tulee olla tietoisia ripulin ja alemman maha-suolikanavan verenvuodon mahdollisesta esiintymisestä hoidon aikana. Heitä on neuvottava kertomaan lääkäriin, jos esiintyy vaikeaa tai pitkittynyttä ripulia tai alemman maha-suolikanavan verenvuotoa (ks. kohta 4.8).

Jos pitkittynyttä (esimerkiksi yli yhden viikon kestävä) tai vaikeaa ripulia esiintyy, linaklotidin käytön väliaikaista keskeyttämistä on harkittava ja pyydettyä lääkärin ohjeita, kunnes ripulivaihe on päättynyt. Erityistä varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on alttius vesi- tai elektrolyyttitasapainon häiriöön (esim. iäkkäät sekä sydän- ja verisuonitautia, diabetesta tai verenpainetautia sairastavat potilaat), ja heille on harkittava elektrolyyttiseurantaa.

Suolen puhkeamista on raportoitu sen jälkeen kun potilaat, joilla on sairaus, johon voi liittyä paikallinen tai diffuusi suolenseinämän heikkous, ovat käyttäneet linaklotidia. Potilaita on neuvottava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä on vaikeaa, jatkuvaa tai pahenevaa vatsakipua; linaklotidin käyttö on keskeytettävä, jos tällaisia oireita ilmenee.

Linaklotidin käyttöä ei ole tutkittu suoliston kroonisista tulehdussairauksista, kuten Crohnin tautia tai haavaista koliittia sairastavien potilaiden hoidossa. Siksi Constellaa ei suositella annettavaksi näille potilaille.

#### Iäkkäät potilaat

Käytöstä iäkkäille potilaille on vain vähän tietoja (ks. kohta 5.1). Koska ripulivaaran on havaittu kliinisissä tutkimuksissa olevan suurempi (ks. kohta 4.8), näitä potilaita on erityisesti tarkkailtava ja hoidon hyötyjen ja riskien suhdetta on arvioitava säännöllisesti huolella.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Linaklotidia havaitaan harvoin plasmassa suositeltujen kliinisten annosten antamisen jälkeen, ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että linaklotidi ei ole sytokromi P450 -entsyymien substraatti eikä myöskään sen inhibiittori/indukti. Linaklotidilla ei ole vuorovaikutusta yleisten effluksi- ja sisäänkuljettajaproteiinien kanssa (ks. kohta 5.2).

Kliinisessä ruokayhteisvaikutustutkimuksessa terveille henkilöille annettiin terapeuttinen annos linaklotidia niin, että he olivat joko syöneet tai paastonneet. Linaklotidia ei havaittu plasmassa kummassakaan tapauksessa. Kun Constellaa otettiin syömisestä jälkeen, tämä aiheutti tiheämpää ulostamista ja löysempää ulosteita sekä enemmän ruoansulatuselimistöön liittyviä haittatapahtumia kuin silloin, kun lääkettä otettiin paastottaessa (ks. kohta 5.1.). Kapseli on otettava 30 minuuttia ennen ruokailua (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen hoito protonipumpun estäjillä, laksatiiveilla tai ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID) saattaa lisätä ripulin vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava, kun Constellaa annetaan samanaikaisesti tällaisten lääkkeiden kanssa.

Vaikean tai pitkittyneen ripulin esiintyminen saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkevalmisteiden imeytymiseen. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden teho saattaa vähentyä, ja muun ehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen tehon mahdollisen heikkenemisen estämiseksi (ks. suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen

valmisteyhteenvetotietoja). Määrättäessä suolistosta imeytyviä kapean terapeuttisen indeksin omaavia lääkevalmisteita on noudatettava varovaisuutta, koska niiden teho saattaa vähentyä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Linaklotidin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Constellan käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

##### Imetys

Suun kautta otettu Constella imeytyy hyvin niukasti. Seitsemällä linaklotidihoitoa saavalla imettävällä naisella tehdyssä maidon lääkeainepitoisuutta selvittäneessä maidoneritystä koskevassa tutkimuksessa ei havaittu maidossa linaklotidia eikä sen aktiivista metaboliittia. Näin ollen imetys ei oletettavasti altista imeväistä linaklotidille ja Constellaa voi käyttää imetyksen aikana.

Linaklotidin tai sen metaboliitin vaikutuksia imettävien naisten maidontuotantoon ei ole tutkittu.

##### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että lääkkeellä ei ole vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Constellalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Linaklotidia on annettu suun kautta 1 166 IBS-C-potilaalle kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Näistä potilaista 892 sai linaklotidin suositusannoksen, 290 mikrogrammaa vuorokaudessa. Kliinisen kehityssuunnitelman kokonaisaltistus oli yli 1 500 potilasvuotta. Yleisimmin ilmoitettu Constella-hoidon yhteydessä ilmennyt haittavaikutus oli ripuli, joka oli vaikeusasteeltaan pääasiassa lievistä keskivaikeaan ja jota esiintyi alle 20 %:lla potilaista. Harvinaisissa ja vaikeammissa tapauksissa tämän seurauksena voi esiintyä dehydraatiota, hypokalemiaa, veren bikarbonaattipitoisuuden pienenemistä, heitehuimausta ja ortostaattista hypotensiota.

Muita yleisiä haittavaikutuksia (> 1 %) olivat vatsakipu, vatsan pingottuminen ja ilmavaivat.

##### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitettiin seuraavia haittavaikutuksia käytettäessä suositusannosta, 290 mikrogrammaa vuorokaudessa (taulukko 1). Esiintyvyyden luokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset käytettäessä suositusannosta, 290 mikrogrammaa vuorokaudessa**

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä-luokitus | Hyvin yleinen | Yleinen                                         | Melko harvinainen                                                                                                                                            | Harvinainen                              | Tuntematon |
|--------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------|
| Infektiot                                  |               | Viruksen aiheuttama maha-suoli-tulehdus         |                                                                                                                                                              |                                          |            |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus              |               |                                                 | Hypokalemia<br>Dehydraatio<br>Ruokahalun heikkeneminen                                                                                                       |                                          |            |
| Hermosto                                   |               | Heitehuimaus                                    |                                                                                                                                                              |                                          |            |
| Verisuonisto                               |               |                                                 | Ortostaattinen hypotensio                                                                                                                                    |                                          |            |
| Ruoansulatuselimistö                       | Ripuli        | Vatsakipu<br>Ilmavaivat<br>Vatsan pingottuminen | Ulosteinkontinenssi<br>Ulostamispakko<br>Alemman maha-suolikanavan verenvuoto, mukaan lukien pukamavuoto ja peräsuoliverenvuoto<br>Pahoinvointi<br>Oksentelu | Maha-suolikanavan puhkeaminen            |            |
| Iho ja ihonalainen kudokset                |               |                                                 | Nokkosihottuma                                                                                                                                               |                                          | Ihottuma   |
| Tutkimukset                                |               |                                                 |                                                                                                                                                              | Veren bikarbonaattipitoisuus pienentynyt |            |

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yleisin haittavaikutuksista on ripuli, mikä sopii yhteen vaikuttavan aineen farmakologisen vaikutuksen kanssa. Hoidetuista potilaista 2 %:lla oli vaikea ripuli, ja 5 % keskeytti hoidon kliinisissä tutkimuksissa ripulin vuoksi.

Suurin osa ilmoitetuista ripulitapauksista oli lieviä (43 %) keskivaikeisiin (47 %); 2 %:lla hoidetuista potilaista oli vaikea ripuli. Noin puolet ripulikohtauksista alkoi hoidon ensimmäisen viikon aikana. Ripuli parani seitsemän vuorokauden kuluessa noin kolmanneksella potilaista, mutta 80 potilaalla (50 %) esiintyi ripulia yli 28 vuorokauden ajan (vastaa 9,9 % osuutta kaikista linaklotidilla hoidetuista potilaista).

Potilaista 5 % keskeytti hoidon kliinisissä tutkimuksissa ripulin vuoksi. Ripulin takia hoidon keskeyttäneillä potilailla ripuli parani muutaman päivän kuluessa hoidon keskeyttämisestä.

Iäkkäillä (> 65-vuotiaat), verenpainetautia ja diabetesta sairastavilla potilailla ilmoitettiin esiintyvän ripulia useammin kuin koko kliinisiin tutkimuksiin sisältyvän IBS-C-ryhmän potilailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostus saattaa johtaa lääkevalmisteen tunnettujen farmakodynaamisten vaikutusten korostumisesta aiheutuviin oireisiin, pääasiassa ripuliin. Terveet vapaaehtoiset henkilöt saivat tutkimuksessa kerta-annoksen 2 897 mikrogrammaa (enintään kymmenkertaisesti enemmän kuin suositeltu terapeuttinen annos). Näiden henkilöiden turvallisuusprofiili oli yhteneväinen koko populaation turvallisuusprofiilin kanssa, ja ripuli oli yleisin ilmoitettu haittavaikutus.

Jos yliannostusta tapahtuu, potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja ryhdyttävä tarvittaessa elintoimintoja tukeviin toimenpiteisiin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ummetuslääkkeet, muut ummetuslääkkeet, ATC-koodi: A06AX04

#### Vaikutusmekanismi

Linaklotidi on guanylaattisyklaasi-C (GC-C) -reseptorin agonisti, jolla on sisäelinten kipua lievittäviä ja sekretorisia vaikutuksia.

Linaklotidi on 14 aminohapon synteettinen peptidi, joka on rakenteellisesti sukua endogeeniselle guanyliinipeptidien perheelle. Sekä linaklotidi että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat GC-C-reseptoriin suolen epiteelin luminaalisella pinnalla. GC-C-reseptoriin kohdistuvan vaikutuksensa kautta linaklotidin on osoitettu vähentävän sisäelinkipua sekä lisäävän ruoansulatuskanavan läpikulkua eläinmalleissa ja paksusuolen läpikulkua ihmisissä. GC-C:n aktivoituminen johtaa syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuuksien suurenemiseen sekä solunulkoisesti että -sisäisesti. Solunulkoinen cGMP vähentää kipusyiden aktiivisuutta, mikä vähentää sisäelinkipua eläinmalleissa. Solunsisäinen cGMP aiheuttaa kloridin ja bikarbonaatin erittymistä suolen onteloon kystisen fibroosin transmembraanisen konduktanssinsäätäjän (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) aktivoitumisen kautta. Tämä johtaa suolistonesteiden määrän suurenemiseen ja nopeutuneeseen läpikulkuun.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaihtovuoroisessa ruokayhteisvaikutustutkimuksessa 18 terveelle vapaaehtoiselle henkilölle annettiin Constellaa 290 mikrogrammaa 7 päivän ajan sekä paastotilassa että aterian yhteydessä. Kun Constellaa otettiin heti runsasrasvaisen aamiaisen jälkeen, tämä aiheutti tiheämpää ulostamista ja löyempiä ulosteita sekä enemmän ruoansulatuselimistöön liittyviä haittatapahtumia kuin otettaessa lääkettä paastotilassa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Linaklotidin teho osoitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui IBS-C-potilaita. Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 1) 804:ää potilasta hoidettiin 290 mikrogramman Constella-annoksella tai lumelääkkeellä kerran vuorokaudessa 26 viikon ajan. Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 2) 800:aa potilasta hoidettiin 12 viikon ajan, ja sen jälkeen heidät uudelleensatunnaistettiin vielä 4 viikon hoitajaksolle. Hoitoa edeltävän kahden viikon lähtötasojakson aikana potilaiden keskimääräiset vatsakipupisteet olivat 5,6 (asteikolla 0-10), vatsakivuttomia päiviä oli 2,2 %, keskimääräiset vatsan turpoamispisteet olivat 6,6 (asteikolla 0-10) ja spontaaneja ulostamisia (SBM) oli keskimäärin 1,8/viikko.

Potilasryhmän ominaisuudet faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa olivat seuraavat: keski-ikä 43,9 vuotta (vaihteluväli 18-87 vuotta ja 5,3 % vähintään 65-vuotiaita), 90,1 % naisia. Kaikki potilaat täyttivät IBS-C-sairauden Rooma II -kriteerit, ja heidän edellytettiin ilmoittavan keskimääräiset vatsakipupisteet, jotka olivat  $\geq 3$  (0–10 pisteen numeerisella asteikolla) (kriteerit, jotka vastaavat

potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea IBS), < 3 täydellistä spontaania ulostamista sekä  $\leq 5$  SBM-tapahtumaa viikkoa kohden 2 viikon lähtötasojakson aikana.

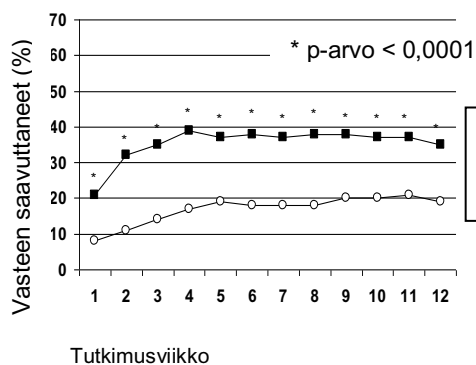
Molempien kliinisten tutkimusten yhteiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat IBS-astetta lievittävän vasteen saavuttaneiden henkilöiden määrä 12 viikon kohdalla ja vatsakipua/vatsavaivoja koskevan vasteen saavuttaneiden henkilöiden määrä 12 viikon kohdalla. IBS-astetta lievittävän vasteen saavuttanut henkilö oli potilas, jonka vaiva oli lievittynyt merkittävästi tai kokonaan vähintään 50 %:n ajan hoitojaksosta; vatsakipuun/vatsavaivoihin vasteen saavuttanut oli potilas, jonka vaiva oli vähintään 30 % parempi vähintään 50 %:n ajan hoitojaksosta.

Tutkimuksen 1 tiedot 12 viikon ajalta osoittavat, että linaklotidilla hoidetuista potilaista 39 % saavutti IBS-astetta lievittävän vasteen, kun lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaava määrä oli 17 % ( $p < 0,0001$ ), ja 54 % linaklotidilla hoidetuista potilaista saavutti vasteen vatsakipuun/vatsavaivoihin, kun lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaava määrä oli 39 % ( $p < 0,0001$ ). Tutkimuksessa 2 havaittiin, että linaklotidilla hoidetuista potilaista 37 % saavutti IBS-astetta lievittävän vasteen, kun lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaava arvo oli 19 % ( $p < 0,0001$ ), ja 55 % linaklotidilla hoidetuista potilaista saavutti vasteen vatsakipuun/vatsavaivoihin, kun lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaava arvo oli 42 % ( $p = 0,0002$ ).

Tutkimuksen 1 tiedot 26 viikon ajalta osoittavat, että 37 % linaklotidilla hoidetuista potilaista saavutti IBS-astetta lievittävän vasteen ja 54 % potilaista vasteen vatsakipuun/vatsavaivoihin, kun lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden vastaavat arvot olivat 17 % ( $p < 0,0001$ ) ja 36 % ( $p < 0,0001$ ).

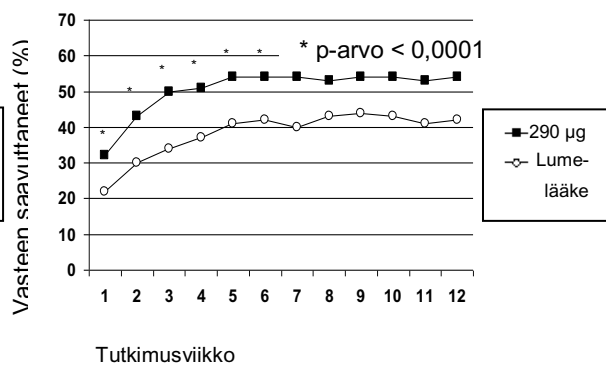
Molemmissa tutkimuksissa paranemista havaittiin viikolla 1, ja paraneminen jatkui koko hoitojaksojen ajan (kuvat 1 ja 2). Linaklotidin ei ole osoitettu aiheuttavan rebound-ilmiötä, kun lääkitys on lopetettu kolmen kuukauden yhtäjaksoisen hoidon jälkeen.

**Kuva 1 IBS-astetta lievittävän vasteen saavuttaneet henkilöt**



Yhdistetyt faasin III kliiniset tehokkuustutkimukset (tutkimus 1 ja 2) OC-tutkimus (ITT-ryhmä)

**Kuva 2 Vatsakipuun/vatsavaivoihin vasteen saavuttaneet henkilöt**



Yhdistetyt faasin III kliiniset tehokkuustutkimukset (tutkimus 1 ja 2) OC-tutkimus (ITT-ryhmä)

IBS-C:n muut merkit ja oireet, esimerkiksi vatsan turpoaminen, täydellisen spontaanin ulostuksen (CSBM) esiintymistiheys, ulosteen ponnistaminen (straining) ja ulosteiden kiinteys, paranivat linaklotidilla hoidetuilla potilailla lumelääkehoitoon verrattuna ( $p < 0,0001$ ) seuraavan taulukon mukaisesti. Nämä vaikutukset ilmaantuivat 1 viikossa, ja ne jatkuivat koko hoitojaksojen ajan.

**Linaklotidin vaikutus IBS-C-oireisiin 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana yhdistetyissä faasin 3 kliinisissä tehokkuustutkimuksissa (tutkimukset 1 ja 2).**

| Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusparametrit                  | Lumelääke (N = 797)  |                       |                               | Linaklotidi (N = 805) |                       |                               | Keskimääräinen LS-ero |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
|                                                              | Lähtötaso Keski-arvo | 12 viikkoa Keski-arvo | Muutos lähtötasosta Keskiarvo | Lähtötaso Keski-arvo  | 12 viikkoa Keski-arvo | Muutos lähtötasosta Keskiarvo |                       |
| Vatsan turpoaminen (11 pisteen num. asteikko)                | 6,5                  | 5,4                   | -1,0                          | 6,7                   | 4,6                   | -1,9                          | -0,9*                 |
| CSBM/viikko                                                  | 0,2                  | 1,0                   | 0,7                           | 0,2                   | 2,5                   | 2,2                           | 1,6*                  |
| Ulostoiden kiinteytys (BSFS-pisteet)                         | 2,3                  | 3,0                   | 0,6                           | 2,3                   | 4,4                   | 2,0                           | 1,4*                  |
| Ulostoiden ponnistaminen (5-pisteinen järjestyslukuasteikko) | 3,5                  | 2,8                   | -0,6                          | 3,6                   | 2,2                   | -1,3                          | -0,6*                 |

\*p < 0,0001, linaklotidi vs. lumelääke. LS: Pienin neliösumma  
CSBM: Täydellinen spontaani ulostaminen

Linaklotidihoito aiheutti myös merkitsevää paranemista validoidussa tautikohtaisessa elämänlaatumittauksessa (IBS-QoL; p < 0,0001) sekä EuroQoL-mittauksessa (p = 0,001). Linaklotidilla hoidetuista potilaista 54 % saavutti kliinisesti merkitsevän vasteen kokonais-IBS-QoL (elämänlaatu) -pisteissä (> 14 pisteen ero) lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden 39 %:iin verrattuna.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Constellan käytöstä toiminnallisen ummetuksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Linaklotidia havaitaan plasmassa yleensä vain vähän terapeuttisten suun kautta otettujen annosten jälkeen. Siksi tavallisia farmakokineettisiä parametrejä ei voida laskea.

Yhden enintään 966 mikrogramman linaklotidiannoksen ja usean enintään 290 mikrogramman linaklotidiannoksen jälkeen plasmassa ei ollut havaittavia määriä kanta-ainetta tai sen aktiivista metaboliittia (destyrosiinia). Kun päivänä 8 annettiin 2 897 mikrogrammaa linaklotidia (mitä ennen oli annettu 7 päivän ajan 290 mikrogrammaa vuorokaudessa), linaklotidia havaittiin vain 2 henkilöllä 18:sta pitoisuuksina, jotka juuri ylittivät kvantifoinnin alarajan 0,2 ng/ml (pitoisuudet olivat 0,212-0,735 ng/ml). Kahdessa keskeisessä faasin 3 avaintutkimuksessa, joissa potilaat saivat 290 mikrogrammaa linaklotidia kerran vuorokaudessa, linaklotidia havaittiin vain 2 potilaalla 162:sta noin 2 tunnin kuluttua ensimmäisen linaklotidiannoksen ottamisen jälkeen (pitoisuudet olivat 0,241-0,239 ng/ml) eikä yhdelläkään 162 potilaasta 4 viikon hoidon jälkeen. Aktiivista metaboliittia ei havaittu yhdelläkään 162 potilaasta missään aikapisteessä.

#### Jakautuminen

Koska linaklotidia harvoin kyetään havaitsemaan plasmassa terapeuttisten annosten jälkeen, tavanomaisia jakautumistutkimuksia ei ole tehty. Oletetaan, että linaklotidin jakautuminen on merkityksetöntä tai se ei jakaudu systeemisesti.



### Biotransformaatio

Linaklotidi metabolisoituu paikallisesti maha-suolikanavassa aktiiviseksi ensisijaiseksi metaboliitiksi, destyrosiiniksi. Sekä linaklotidi että aktiivinen metaboliitti destyrosiini hajotetaan ja pilkotaan maha-suolikanavassa entsymaattisesti pienemmiksi peptideiksi ja luonnossa esiintyviksi aminohapoiksi.

Linaklotidin ja sen aktiivisen ensisijaisen metaboliitin MM-419447:n mahdollista estävää vaikutusta ihmisen effluksikuljettajaproteiineihin BCRP, MRP2, MRP3 ja MRP4 sekä ihmisen sisäänkuljettajaproteiineihin OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 ja OCTN1 tutkittiin *in vitro*. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että kumpikaan peptidi ei ole yleisten effluksi- ja sisäänkuljettajaproteiinien inhibiittori kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina.

Linaklotidin ja sen metaboliittien estävää vaikutusta yleisiin suolistoentsyymeihin (CYP2C9 ja CYP3A4) ja maksaentsyymeihin (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4) sekä indusoivaa vaikutusta maksaentsyymeihin (CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4/5) tutkittiin *in vitro*. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että linaklotidi ja destyrosiinimetaboliitti eivät ole sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän inhibiittoreita tai induktoreja.

### Eliminaatio

Linaklotidin 7 päivän kuurin (annos 290 mikrogrammaa/vrk) jälkeen päivänä 8 suun kautta otetun yhden 2 897 mikrogramman annoksen jälkeen 18 terveellä vapaaehtoisella henkilöllä noin 3-5 % annoksesta kertyi ulosteisiin, käytännössä kaikki siitä aktiivisena destyrosiinimetaboliittina.

### Ikä ja sukupuoli

Koska linaklotidia havaitaan harvoin plasmassa, ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, joissa määritettäisiin iän ja sukupuolen vaikutus linaklotidin kliiniseen farmakokinetiikkaan. Sukupuolella ei odoteta olevan mitään vaikutusta annostukseen. Ikää koskevat tiedot ovat kohdissa 4.2, 4.4 ja 4.8.

### Munuaisten vajaatoiminta

Constellaa ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa. Linaklotidia havaitaan harvoin plasmassa. Siksi munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan kantayhdisteen tai sen metaboliitin poistumaan.

### Maksan vajaatoiminta

Constellaa ei ole tutkittu potilailla, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa. Linaklotidia havaitaan harvoin plasmassa, eivätkä maksan sytokromi P450 -entsyymit metaboloivat linaklotidia. Sen vuoksi maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan lääkkeen kanta-aineen tai sen metaboliitin aineenvaihduntaan tai poistumaan.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi 4–6 mPa s – substituuotiotyyppi 2910

Kalsiumkloridihydraatti

Leusiini

#### Kapselin kuori

Titaanidioksidi (E171)

Gelatiini

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Polyeteeniglykoli

#### Kapselin muste

Sellakka

Propeeniglykoli

Väkevä ammoniakki

Kaliumhydroksidi

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton 28 tai 90 kapselin purkki ja monipakkaus, jossa on 112 kapselia (neljä 28 kapselin pakkausta): 3 vuotta.

Avaamaton 10 kapselin purkki: 2 vuotta.

Avattu purkki: 18 viikkoa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Purkissa on yksi tai useampi suljettu säiliö, joka sisältää silikageeliä kapselien pitämiseksi kuivina.

Pidä nämä säiliöt purkissa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Valkoisesta suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on turvasinetti ja turvasuljin sekä yksi tai useampia kuiva-ainesäiliöitä, joissa on silikageeliä.

Pakkauskoot: 10, 28 tai 90 kapselia sekä monipakkaus, jossa 112 kapselia (neljä 28 kapselin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. elokuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

#### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS, JOKA SISÄLTÄÄ YHDEN PURKIN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Constella 290 mikrogovat kapselit  
linaklotidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 290 mikrogrammaa linaklotidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli.  
10 kapselia  
28 kapselia  
90 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
**Älä niele kuivausainetta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avattu pakkaus on käytettävä 18 viikon kuluessa.



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

constella 290 mikrog

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS, JOKA SISÄLTÄÄ NELJÄ 28 KAPSELIN PURKKIA (MONIPAKKAUS)  
BLUE BOX MUKAAN LUKIEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Constella 290 mikrogovat kapselit  
linaklotidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 290 mikrogrammaa linaklotidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli.

Monipakkaus: 112 kapselia (neljä 28 kapselin pakkausta)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**Älä niele kuivausainetta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avattu pakkaus on käytettävä 18 viikon kuluessa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/801/005 Monipakkaus: 112 kapselia (neljä 28 kapselin pakkausta)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

constella 290 mikrog

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS, JOKA SISÄLTÄÄ YHDEN 28 KAPSELIN PURKIN (MONIPAKKAUS)**

**ILMAN BLUE BOXIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Constella 290 mikrogovat kapselit  
linaklotidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 290 mikrogrammaa linaklotidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Kova kapseli.**

28 kapselia. Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**Älä niele kuivausainetta.**

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Avattu pakkaus on käytettävä 18 viikon kuluessa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/801/005 Monipakkaus: 112 kapselia (neljä 28 kapselin pakkausta)

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

constella 290 mikrog

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Constella 290 mikrogovat kapselit  
linaklotidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 290 mikrogrammaa linaklotidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli.  
10 kapselia  
28 kapselia  
90 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Avattu pakkaus on käytettävä 18 viikon kuluessa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.  
Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie (logona)

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/801/001 10 kapselia

EU/1/12/801/002 28 kapselia

EU/1/12/801/004 90 kapselia

EU/1/12/801/005 Monipakkaus: 112 kapselia (neljä 28 kapselin pakkausta)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Constella 290 mikrogovat kapselit** linaklotidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Constella on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Constellaa
3. Miten Constellaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Constellan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

## **1. Mitä Constella on ja mihin sitä käytetään**

### **Mihin Constellaa käytetään**

Constella sisältää vaikuttavaa ainetta linaklotidia. Sitä käytetään hoitamaan aikuisilla potilailla keskivaikeita tai vaikeita oireita, joita esiintyy ärtyvän suolen oireyhtymässä (kutsutaan usein lyhenteellä IBS), johon liittyy ummetusta.

IBS on yleinen suolen sairaus. Ummetusta sisältävän IBS:n pääoireita ovat:

- maha- tai vatsakipu
- turvotuksen tunne
- harvaan esiintyvät, kovot, pienet tai papanamaiset ulosteet.

Nämä oireet saattavat vaihdella henkilöstä toiseen.

### **Miten Constella vaikuttaa**

Constella vaikuttaa paikallisesti suolistossasi. Se vähentää kivun ja turvotuksen tunnetta ja normalisoi suoliston toimintaa. Se ei imeydy elimistöön, vaan kiinnittyy suolistosi pinnalla esiintyvään reseptoriin. Tätä reseptoria kutsutaan nimellä guanylaattisyklaasi-C. Kiinnittymällä tähän reseptoriin Constella estää kivun tunteen ja päästää nestettä elimistöstä suolistoon. Tämä tekee ulosteen löysemmäksi ja lisää suolen toimintaa.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Constellaa**

### **Älä ota Constellaa**

- jos olet allerginen linaklotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinä tai lääkärisi tiedätte, että mahalaukussasi tai suolistossasi on tukkeuma.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Lääkärisi on antanut sinulle tämän lääkkeen suljettuaan pois muiden tautien, erityisesti suolistotautien, esiintymisen ja päättelyään, että sinulla on ärtyneen suolen oireyhtymä (IBS), johon liittyy ummetusta. Koska näissä muissa taudeissa saattaa olla samoja oireita kuin IBS:ssä, on tärkeää, että ilmoitat lääkärillesi välittömästi kaikista muutoksista tai epäsäännöllisyyksistä oireissa.

Jos sinulla on vaikea tai pitkittynyt ripuli (usein esiintyvät vesipitoiset ulosteet 7 päivän ajan tai pitempään), lopeta Constellan käyttö ja ota yhteys lääkäriin (ks. kohta 4). Muista juoda paljon nesteitä ja elektrolyyttejä, kuten kaliumia ripulista johtuvan nestehukan korjaamiseksi.

Jos sinulla on vaikeita vatsaoireita, jotka jatkuvat tai pahenevat, lopeta Constellan käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, sillä tällaiset oireet voivat viitata suolenseinämään kehittyvään reikään (maha-suolikanavan puhkeaminen). Ks. kohta 4.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla esiintyy verenvuotoa suolesta tai peräaukosta.

Ole erityisen varovainen, jos olet yli 65-vuotias, koska ripulin esiintymisen vaara on suurempi.

Ole erityisen varovainen myös siinä tapauksessa, että sinulla on vaikea tai pitkittynyt ripuli ja muu sairaus, kuten korkea verenpaine, aiemmin sairastettu sydän- ja verisuonitauti (kuten sydänkohtaus) tai diabetes.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on suoliston tulehdustauteja, kuten Crohnin tauti tai haavainen koliitti, sillä Constellan käyttöä ei suositella näille potilaille.

## **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska Constellan tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä.

## **Muut lääkevalmisteet ja Constella**

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä:

- Jotkin lääkkeet eivät ehkä toimi yhtä tehokkaasti, jos sinulla on vaikea tai pitkittynyt ripuli:
  - Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet. Jos sinulla on erittäin voimakas ripuli, ehkäisytabletti ei ehkä toimi oikein ja lisäehkäisy menetelmän käyttöä suositellaan. Katso käyttämäsi ehkäisytabletin pakkausselostetta.
  - Lääkkeet, joiden annostus vaatii huolellisuutta ja tarkkuutta, kuten levotyroksiini (hormoni, jolla hoidetaan kilpirauhasen vajaatoimintaa).
- Jotkin lääkkeet saattavat lisätä ripulin vaaraa, jos niitä otetaan Constellan kanssa:
  - mahahaavoja tai vatsahapon liiallista erityistä hoitavat lääkkeet, joita kutsutaan protonipumpun estäjiksi
  - tulehduskipulääkkeet
  - laksatiivit (ulostuslääkkeet)

## **Constella ruuan kanssa**

Constella aiheuttaa tiheämpää suolen toimintaa ja ripulia (löysempiä ulosteita) ruuan kanssa otettaessa verrattuna tyhjään vatsaan ottamiseen (ks. kohta 3).

## **Raskaus ja imetys**

Constellan vaikutuksista raskaana oleviin ja imettäviin naisiin on vain vähän tietoja.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, älä ota tätä lääkettä, ellei lääkärisi kehota tekemään niin.

Maidoneritystä koskevassa tutkimuksessa, jossa selvitettiin maidon lääkeainepitoisuutta seitsemällä linaklotidia saavalla naisella, ei havaittu maidossa linaklotidia eikä sen aktiivista metaboliittia. Näin ollen imetys ei oletettavasti altista imeväistä linaklotidille ja Constellaa voi käyttää imetyksen aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Constella ei vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **3. Miten Constellaa otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi kapseli (eli 290 mikrogrammaa linaklotidia) kerran vuorokaudessa suun kautta. Kapseli on otettava vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua.

Jos oireesi eivät parane **4 viikon hoidon jälkeen**, ota yhteys lääkäriin.

#### **Jos otat enemmän Constellaa kuin sinun pitäisi**

Todennäköisin vaikutus Constellan liiallisesta ottamisesta on ripuli. Ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin, jos olet ottanut liikaa tätä lääkettä.

#### **Jos unohdat ottaa Constellaa**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota vain seuraava annos normaaliin aikaan ja jatka kuten tavallisesti.

#### **Jos lopetat Constellan oton**

On suositeltavaa keskustella hoidon lopettamisesta lääkärin kanssa ennen lopettamista. Constella-hoito voidaan kuitenkin lopettaa turvallisesti milloin vain.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset** (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- ripuli

Ripuli on yleensä lyhytaikaista. Jos sinulla kuitenkin esiintyy vaikeaa tai pitkittynyttä ripulia (tiheästi esiintyviä vesipitoisia ulosteita 7 päivän ajan tai pidempään) ja jos sinua huimaa, pyörryttää tai heikottaa, lopeta Constellan käyttö ja ota yhteys lääkäriin.

**Yleiset** (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä kymmenestä)

- maha- tai vatskipu
- turvotuksen tunne
- ilmavaivat
- vatsatauti (viruksesta johtuva maha-suolitulehdus)
- huimauksen tunne

**Melko harvinaiset** (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä sadasta)

- ulosteenpidätyskyvyttömyys (ulosteinkontinenssi)
- ulostamispakko
- huimauksen tunne nopean ylösnousun jälkeen
- nestehukka

- veren alhainen kaliumtaso
- heikentynyt ruokahalu
- peräsuoliverenvuoto
- verenvuoto suolesta tai peräaukosta, mukaan lukien peräpukamien verenvuoto
- pahoinvointi
- oksentelu
- nokkosihottuma

**Harvinaiset** (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä tuhannesta)

- veren bikarbonaattitason lasku
- suolenseinäämään kehittyvä reikä (maha-suolikanavan puhkeaminen)

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- ihottuma

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Constellan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Kun purkki on avattu, kapselit on käytettävä 18 viikon aikana.

Säilytä alle 30 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**Varoitus:** Purkissa on yksi tai useampi suljettu säiliö, joka sisältää silikageeliä kapselien pitämiseksi kuivina. Pidä nämä säiliöt purkissa. Niitä ei saa niellä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä vaurioita purkissa tai muutoksia kapselien ulkonäössä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa.**

### **Mitä Constella sisältää**

- Vaikuttava aine on linaklotidi. Yksi kapseli sisältää 290 mikrogrammaa linaklotidia.
- Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, kalsiumklorididihydraatti ja leusiini.

Kapselin kuori: punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), gelatiini ja polyteeniglykoli.

Kapselin muste: sellakka, propeeniglykoli, väkevä ammoniakki, kaliumhydroksidi, titaanidioksidi (E171) ja musta rautaoksidi (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kapselit ovat valko- tai luonnonvalko-oransseja, läpinäkymättömiä, kovia kapseleita, joissa harmaalla musteella merkintä 290.

Ne on pakattu valkoiseen, suuritiheyksiseen polyeteeni (HDPE) -purkkiin, jossa on turvasinetillinen ja lapsiturvallinen kierrekorkki sekä yksi tai useampia kuiva-ainesäiliöitä, joissa on silikageeliä.

Constellaa on saatavilla pakkauksissa, jotka sisältävät 10, 28 tai 90 kapselia, sekä 112 kapselin monipakkauksessa, joka sisältää neljä 28 kapselin pakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

### **Valmistaja**

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion <pistekirjoitusmuodossa>, <isotekstisenä> tai <äänimuodossa>, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.