

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Constella 290 mikrograma tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 290 mikrograma linaklotida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Neprozirna kapsula bijele do bjelkasto-narančaste boje (18 mm x 6,35 mm) s oznakom „290“ otisnutom sivom tintom.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Constella je indicirana za simptomatsko liječenje umjerenog do teškog oblika sindroma iritabilnog crijeva s konstipacijom (IBS-C) u odraslih osoba.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula (290 mikrograma) jedanput na dan.

Liječnici moraju periodično procjenjivati potrebu za kontinuiranim liječenjem. Djelotvornost linaklotida je ustanovljena u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 6 mjeseci. Ako bolesnici nisu osjetili poboljšanje simptoma nakon 4 tjedna liječenja, potrebno ih je ponovno pregledati i procijeniti koristi i rizike nastavka liječenja.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavanje doza za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 5.2).

##### *Bolesnici starije dobi*

Iako nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike starije dobi, njihovo liječenje se mora pažljivo pratiti i periodično procijeniti (vidjeti dio 4.4).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Constelle u djece u dobi od 0 do 18 godina starosti nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Način primjene

Peroralna primjena. Kapsulu se mora uzeti najmanje 30 minuta prije obroka (vidjeti dio 4.5).

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na linaklotid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji imaju mehaničku gastrointestinalnu opstrukciju ili se sumnja na nju.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Constellu se smije uzeti nakon što su isključene organske bolesti te je dijagnosticiran umjereni do teški oblik IBS-C-a (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici moraju biti svjesni mogućih pojava proljeva i krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog trakta za vrijeme liječenja. Mora ih se uputiti da informiraju svog liječnika u slučajevima pojave teškog ili produljenog proljeva odnosno krvarenja iz donjeg gastrointestinalnog trakta (vidjeti dio 4.8). Ako se dogode slučajevi produljenog (npr. dulje od tjedan dana) ili teškog proljeva, mora se potražiti savjet liječnika i razmotriti privremeni prekid uzimanja linaklotida za vrijeme trajanja proljeva. Dodatne mjere opreza su potrebne ako su bolesnici skloni poremećajima ravnoteže vode ili elektrolita (npr. bolesnici starije dobi, bolesnici s kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom, hipertenzijom), te se mora razmotriti kontrola elektrolita.

Slučajevi intestinalne perforacije prijavljeni su nakon primjene linaklotida u bolesnika koji boluju od stanja koja mogu biti povezana s lokaliziranom ili difuznom slabosti stijenke crijeva. Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da osjećaju jaku, postojanu ili pogoršavajuću bol u abdomenu; ako se takvi simptomi pojave, potrebno je obustaviti primjenu linaklotida.

Linaklotid nije ispitivan u bolesnika s kroničnim upalnim stanjima intestinalnog trakta kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis te se, prema tome, ne preporučuje primjena Constelle u takvih bolesnika.

#### Bolesnici starije dobi

Podaci o bolesnicima starije dobi su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Radi većeg rizika od proljeva koji je opažen u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8), mora se posvetiti posebnu pažnju takvim bolesnicima, a mora se i pažljivo i periodički procijeniti odnos između koristi i rizika liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Constella se ne smije primijeniti u djece i adolescenata jer lijek nije ispitivan u tim populacijama. Budući da je poznato da je receptor gvanilat ciklaza C izrazito eksprimiran u ranoj dobi, djeca mlađa od 2 godine mogu biti izrazito osjetljiva na učinke linaklotida.

### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Linaklotid se rijetko otkriva u plazmi nakon davanja preporučenih kliničkih doza, a *in vitro* ispitivanja su pokazala da linaklotid nije ni supstrat, niti inhibitor/induktor enzimskog sustava citokroma P450 te da nema interakcija s nizom uobičajenih transportera izbacivanja i unosa u stanici (vidjeti dio 5.2).

Kliničko ispitivanje interakcije s hranom na zdravim ispitanicima pokazalo je da se linaklotid u terapijskim dozama ne može otkriti u plazmi niti nakon obroka niti natašte. Uzimanje Constelle nakon obroka rezultiralo je češćim i mekšim stolicama kao i sa više štetnih gastrointestinalnih događaja, nego kad se uzimala natašte (vidjeti dio 5.1). Kapsula se mora uzeti 30 minuta prije obroka (vidjeti dio 4.2).

Istodobno liječenje s inhibitorima protonske pumpe, laksativima ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) može povećati rizik od proljeva. Potreban je oprez kada se Constella istodobno primjenjuje s tim lijekovima.

U slučajevima teškog ili produljenog proljeva, moguć je utjecaj na apsorpciju ostalih oralnih lijekova. Djelotvornost oralnih kontraceptiva može biti smanjena, te se preporučuje primjena dodatnih metoda kontracepcije kako bi se izbjeglo moguće zatajenje oralne kontracepcije (vidjeti informaciju o propisivanju

oralne kontracepcije). Pri propisivanju lijekova s uskim terapijskim indeksom koji se apsorbiraju u intestinalnom traktu, kao što je levotiroksin, mora se primijeniti oprez, jer njihova djelotvornost može biti smanjena.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ograničena je količina podataka o primjeni linaklotida u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke u vezi reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu Constelle tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Constella se minimalno apsorbira nakon peroralne primjene. Ni linaklotid, niti njegov aktivni metabolit nisu nađeni u majčinom mlijeku u ispitivanju kod sedam žena koje su isključivo dojile i koje su terapijski već uzimale linaklotid. Stoga se ne očekuje da dojenje može dovesti do izloženosti dojenčeta linaklotidu te se Constella može primjenjivati tijekom dojenja.

Učinci linaklotida ili njegovih metabolita na stvaranje mlijeka u žena koje doje nisu ispitivani.

##### Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj na muški ili ženski fertilitet.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Constella ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Linaklotid je primijenjen peroralno na 1166 bolesnika s IBS-C-om u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. 892 bolesnika od 1166 je primilo linaklotid u preporučenoj dozi od 290 mikrograma dnevno. Ukupna izloženost u kliničkom razvojnom planu je prešla 1500 bolesnik-godina. Najčešće prijavljena nuspojava povezana s terapijom Constellom je bio proljev, najčešće blagog do umjerenog intenziteta, a pojavljivao se u manje od 20% bolesnika. U rijetkim i težim slučajevima, kao posljedica proljeva moguća je pojava dehidracije, hipokalemije, smanjenja bikarbonata u krvi, omaglice i ortostatske hipotenzije.

Ostale česte nuspojave (>1%) su bol u abdomenu, distenzija abdomena i flatulencija.

##### Tablični popis nuspojava

U kliničkim ispitivanjima su prijavljene sljedeće nuspojave pri preporučenoj dozi od 290 mikrograma dnevno s učestalošću koja odgovara: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		Virusni gastroenteritis			
Poremećaji metabolizma i prehrane			Hipokalemija Dehidracija Smanjenje teka		
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica			
Krvožilni poremećaji			Ortostatska hipotenzija		
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Bol u abdomenu Flatulencija Distenzija abdomena	Fekalna inkontinencija Urgencija defekacije Krvarenje iz donjeg gastrointestinalnog trakta, uključujući hemoroidalno krvarenje i krvarenje iz rektuma Mučnina Povraćanje	Gastrointestinalna perforacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Urtikarija		Osip
Pretrage				Smanjenje bikarbonata u krvi	

#### Opis odabranih nuspojava

Proljev je najčešća nuspojava i u skladu je s farmakološkim djelovanjem aktivne tvari. U kliničkim ispitivanjima, 2% liječenih bolesnika je imalo teški oblik proljeva, a 5% bolesnika je prekinulo liječenje zbog proljeva.

Većina prijavljenih slučajeva proljeva su bili blagi (43%) do umjereni (47%); 2% liječenih bolesnika imalo je teške oblike proljeva. Približno polovica svih slučajeva proljeva se pojavila u prvom tjednu liječenja.

Proljev se povukao unutar sedam dana u oko jedne trećine bolesnika, međutim 80 bolesnika (50%) imalo je proljev u trajanju duljem od 28 dana (što predstavlja 9,9% svih bolesnika liječenih linaklotidom).

U kliničkim ispitivanjima, 5% bolesnika je prekinulo liječenje radi proljeva. U bolesnika koji su prekinuli liječenje radi proljeva, nekoliko dana nakon prekida liječenja proljev je prestao.

Stariji bolesnici (> 65 godina), bolesnici s hipertenzijom i dijabetesom su prijavili proljev češće nego ukupna populacija s dijagnozom IBS-C-a uključena u klinička ispitivanja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje može uzrokovati simptome koji su rezultat pojačanih poznatih farmakodinamičkih učinaka lijeka, uglavnom proljev. Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima koji su primili jednokratnu dozu od 2897 mikrograma (do 10 puta više od preporučene terapijske doze) su kod takvih ispitanika pokazala sigurnosni profil u skladu s ukupnom populacijom, a proljev je bio najčešće prijavljeni štetni događaj.

U slučaju predoziranja, bolesnik se mora liječiti simptomatski i prema potrebi provesti suportivne mjere.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za konstipaciju, drugi lijekovi za konstipaciju, ATK oznaka: A06AX04

#### Mehanizam djelovanja

Linaklotid je agonist receptora gvanilat ciklaze-C (GCCA) s visceralnom analgetičkom i sekretornom aktivnošću.

Linaklotid je sintetički peptid koji sadrži 14 aminokiselina strukturno srodan sa skupinom endogenih gvanilin peptida. Linaklotid i njegov aktivni metabolit se vežu za receptor gvanilat ciklaze-C (GC-C), na luminalnoj površini intestinalnog epitela. Pokazalo se da linaklotid svojim djelovanjem na GC-C, smanjuje visceralnu bol, povećava gastrointestinalni prolazak u životinjskim modelima i povećava prolazak kroz kolon u ljudi. Aktiviranje GC-C rezultira povećanjem koncentracija cikličkog gvanozin-monofosfata (cGMP), kako izvanstanično tako i unutarstanično. Izvanstanični cGMP smanjuje aktivnost vlakana osjetljivih na bol te rezultira smanjenjem visceralne boli u životinjskih modela. Unutarstanični cGMP uzrokuje lučenje klorida i bikarbonata u lumen crijeva aktivacijom transmembranskog regulatora provodljivosti u cističnoj fibrozi (CFTR), što rezultira povećanjem intestinalne tekućine i ubrzanim prolazom.

#### Farmakodinamički učinci

U ukriženom ispitivanju interakcije hrane, 18 zdravih ispitanika je primalo Constella 290 mikrograma tijekom 7 dana natašte i nakon obroka. Uzimanje Constelle neposredno nakon doručka bogatog mastima je rezultiralo češćim i mekšim stolicama kao i s više gastrointestinalnih štetnih događaja, u usporedbi s uzimanjem natašte.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost linaklotida je utvrđena u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika sa sindromom iritabilnih crijeva s konstipacijom (IBS-C). U jednom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 1), 804 bolesnika su liječena lijekom Constella 290 mikrograma ili placebom jedanput na dan tijekom 26 tjedana. U drugom kliničkom ispitivanju (ispitivanje 2), 800 bolesnika je liječeno tijekom 12 tjedana, a nakon toga su ponovno randomizirani za dodatna 4 tjedna liječenja. Za vrijeme 2 tjedna početnog razdoblja prije liječenja, bolesnici su imali prosječan intenzitet boli u abdomenu od 5,6 (na ljestvici 0-10) s 2,2% dana bez boli u abdomenu, dok je prosječan intenzitet nadutosti bio 6,6 (na ljestvici 0-10), a spontano pražnjenje crijeva iznosilo je prosječno 1,8 puta tjedno.

Karakteristike populacije bolesnika uključenih u fazu III kliničkih ispitivanja su bile sljedeće: prosječna dob 43,9 godina [raspon 18 - 87 godina s 5,3% ispitanika u dobi  $\geq$  65 godina], 90,1% žene. Svi bolesnici su ispunjavali kriterije Rome II za IBS-C te su prijavili srednju vrijednost intenziteta boli u abdomenu od  $\geq$  3 na numeričkoj ljestvici 0-10 (kriteriji koji odgovaraju umjerenom do jakom intenzitetu boli kod populacije s IBS-om),  $<$  3 potpuna spontana pražnjenja crijeva i  $\leq$  5 spontanih pražnjenja crijeva tjedno za vrijeme početnog razdoblja u trajanju od 2 tjedna.

Zajednička primarna mjera ishoda u oba klinička ispitivanja je stopa bolesnika s odgovorom s obzirom na stupanj olakšanja IBS-a i stopa bolesnika s odgovorom s obzirom na bolove/nelagodu u abdomenu u trajanju od 12 tjedana. Kao bolesnik s odgovorom s obzirom na stupanj olakšanja IBS-a se smatrao onaj koji je značajno ili u potpunosti oslobođen boli u trajanju od najmanje 50% provedenog vremena liječenja; kod bolova/nelagode u abdomenu bolesnik s odgovorom je bio onaj koji je imao 30%-tno poboljšanje ili više u trajanju od najmanje 50% provedenog vremena liječenja.

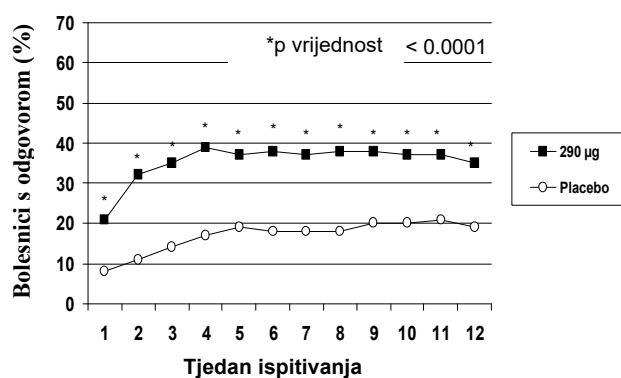
Iz podataka prikupljenih u periodu od 12 tjedana, ispitivanje 1 je pokazalo da je 39% bolesnika liječenih linaklotidom u usporedbi sa 17% bolesnika liječenih placebom pokazalo odgovor s obzirom na stupanj olakšanja IBS-a ( $p < 0,0001$ ), dok je 54% bolesnika liječenih linaklotidom u usporedbi s 39% bolesnika liječenih placebom pokazalo odgovor s obzirom na bolove/nelagodu u abdomenu ( $p < 0,0001$ ). Ispitivanje 2

je pokazalo da je 37% bolesnika liječenih linaklotidom u usporedbi s 19% bolesnika liječenih placebom pokazalo odgovor s obzirom na stupanj olakšanja IBS-a ( $p < 0,0001$ ), dok je 55% bolesnika liječenih linaklotidom u usporedbi s 42% bolesnika liječenih placebom pokazalo odgovor s obzirom na bolove/nelagodu u abdomenu ( $p = 0,0002$ ).

Iz podataka prikupljenih u periodu od 26 tjedana, ispitivanje 1 je pokazalo da je 37% i 54% bolesnika liječenih linaklotidom u usporedbi sa 17% i 36% bolesnika liječenih placebom pokazalo odgovor s obzirom na stupanj olakšanja IBS-a ( $p < 0,0001$ ) odnosno s obzirom na bol/nelagodu u trbuhu ( $p < 0,0001$ ).

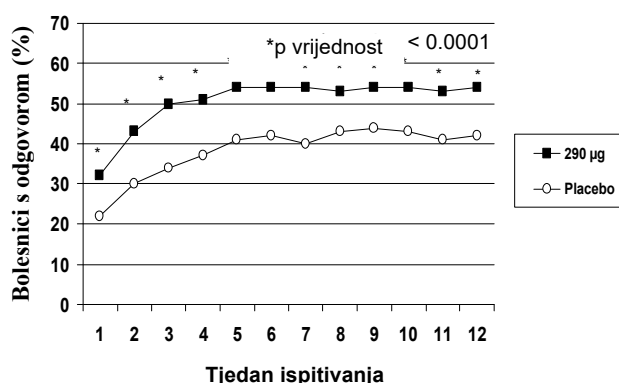
U oba ispitivanja, poboljšanja su uočena u 1. tjednu te su se održala za vrijeme cjelokupnog razdoblja liječenja (Slika 1 i 2). Pokazalo se da linaklotid ne uzrokuje povratni (*rebound*) učinak nakon prekida kontinuiranog liječenja u trajanju od 3 mjeseca.

**Slika 1** Odgovor s obzirom na stupanj olakšanja IBS-a



Objedinjena faza III kliničkih ispitivanja djelotvornosti (Ispitivanje 1 i 2)  
Opaženi slučajevi (ITT populacija)

**Slika 2.** Odgovor s obzirom na bolove/nelagodu u abdomenu



Objedinjena faza III kliničkih ispitivanja djelotvornosti (Ispitivanje 1 i 2)  
Opaženi slučajevi (ITT populacija)

Ostali znakovi i simptomi IBS-C-a uključujući nadutost, učestalost potpunog spontanog pražnjenja crijeva, naprezanje i konzistenciju stolice su se poboljšali u bolesnika liječenih linaklotidom u usporedbi s placebom ( $p < 0,0001$ ) kao što je prikazano u sljedećoj tablici. Ti učinci su postignuti u 1. tjednu liječenja te su se održali cijelo vrijeme trajanja liječenja.

**Učinak linaklotida na simptome IBS-C-a za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja u objedinjenoj fazi III kliničkog ispitivanja djelotvornosti (ispitivanja 1 i 2).**

Glavni sekundarni parametri djelotvornosti	Placebo (N = 797)			Linaklotid (N = 805)			Srednja vrijednost razlike kod metode LS
	Početno Srednja vrijednost	12 tjedana Srednja vrijednost	Promjena od početne Srednja vrijednost	Početno Srednja vrijednost	12 tjedana Srednja vrijednost	Promjena od početne Srednja vrijednost	
Nadutost (numerička ljestvica od 11 bodova)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
Potpuno, spontano pražnjenje crijeva/tjedno	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Konzistencija stolice (BSFS rezultat)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Naprezanje (Ordinalna ljestvica s 5 bodova)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

\* $p < 0,0001$ , linaklotid naspram placeba. LS: Metoda najmanjih kvadrata (Least Square)

Liječenje linaklotidom je također rezultiralo značajnim poboljšanjima u validiranim i za bolest specifičnim mjerama kvalitete života (IBS-QoL;  $p < 0,0001$ ) i EuroQoL ( $p = 0,001$ ). Klinički značajan odgovor u odnosu na cjelovit IBS-QoL ( $> 14$  bodova razlike) je ostvaren u 54% bolesnika liječenih linaklotidom naspram 39% bolesnika liječenih placebom.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Constelle u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s funkcionalnim zatvorom. (Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Općenito, linaklotid se u plazmi detektira u minimalnim količinama pri oralnim terapijskim dozama te se prema tome standardni farmakokinetički parametri ne mogu izmjeriti.

Nakon primjene jednokratnih doza do 966 mikrograma i višestrukih doza do 290 mikrograma linaklotida, nisu utvrđene razine ishodišnog lijeka ili aktivnog metabolita (des-tirozin) koje bi bilo moguće detektirati u plazmi. Kad je 2897 mikrograma primijenjeno 8. dan, nakon sedmodnevne primjene 290 mikrograma dnevno, linaklotid je otkriven u samo 2 od 18 ispitanika u koncentracijama tek malo iznad donje granice kvantifikacije od 0,2 ng/ml (koncentracije su se kretale od 0,212 do 0,735 ng/ml). U dva glavna ispitivanja faze III u kojima je bolesnicima davana doza od 290 mikrograma linaklotida jedanput dnevno, linaklotid je detektiran u samo 2 od 162 bolesnika približno 2 sata nakon početne doze linaklotida (koncentracije su se kretale od 0,241 do 0,239 ng/ml), a nije detektiran niti u jednog od 162 bolesnika nakon 4 tjedna liječenja. Aktivni metabolit nije, niti u jednom trenutku, detektiran niti u jednom od 162 bolesnika.

### Distribucija

Budući da se linaklotid rijetko otkriva u plazmi kod primjene terapijskih doza, nisu izvršena standardna distribucijska ispitivanja. Očekuje se da se linaklotid uopće ili zanemarivo sistemski distribuira.

### Biotransformacija

Linaklotid se metabolizira lokalno unutar gastrointestinalnog trakta na svoj aktivni primarni metabolit, des-tirozin. Linaklotid i aktivni metabolit des-tirozin se reduciraju i enzimatski proteoliziraju unutar gastrointestinalnog trakta na manje peptide i aminokiseline koje se prirodno pojavljuju.

Potencijalna inhibitora aktivnost linaklotida i njegovog aktivnog primarnog metabolita MM-419447 na transportere izbacivanja u ljudi BCRP, MRP2, MRP3 i MRP4 i transportere unosa u ljudi OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 i OCTN1 je ispitana *in vitro*. Rezultati ovog ispitivanja su pokazali da niti jedan peptid nije inhibitor uobičajenih transportera izbacivanja i unosa ispitivanih u klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak linaklotida i njegovih metabolita na inhibiciju uobičajenih intestinalnih enzima (CYP2C9 i CYP3A4) i jetrenih enzima (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) ili na indukciju jetrenih enzima (CYP1A2, 2B6 i 3A4/5) je ispitivan *in vitro*. Rezultati ovih ispitivanja su pokazali da linaklotid i metabolit des-tirozin nisu inhibitori ili induktori enzimskog sustava citokroma P450.

### Eliminacija

Nakon primjene jedne oralne doze od 2897 mikrograma linaklotida 8. dan, koja je uslijedila nakon 7 dana primjene 290 mikrograma dnevno u 18 zdravih dobrovoljaca, približno 3 do 5% doze je otkriveno u fecesu i to gotovo u potpunosti u obliku aktivnog metabolita des-tirozina.

### Dob i spol

Klinička ispitivanja za određivanje utjecaja dobi i spola na kliničku farmakokinetiku linaklotida nisu provedena jer se on rijetko može detektirati u plazmi. Ne očekuje se da spol ima ikakvog utjecaja na doziranje. Za informaciju vezanu uz dob, molimo pogledati dijelove 4.2., 4.4. i 4.8.



### Oštećenje bubrega

Constella nije ispitivana na bolesnicima s oštećenjem bubrega. Linaklotid se rijetko detektira u plazmi, stoga se ne očekuje da oštećenje bubrega utiče na klirens ishodišne tvari ili njegovih metabolita.

### Oštećenje jetre

Constella nije ispitivana na bolesnicima s oštećenjem jetre. Linaklotid se rijetko detektira u plazmi i ne metabolizira se putem enzima citokroma P450, stoga se ne očekuje da oštećenje jetre utječe na metabolizam ili klirens ishodišnog lijeka ili njegovih metabolita.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

mikrokristalična celuloza  
hipromeloza 4-6 mPa.s - supstitucijski tip 2910  
kalcijev klorid dihidrat  
leucin

#### Ovojnica kapsule

titanijev dioksid (E171)  
želatina  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
polietilenglikol

#### Tinta za označavanje kapsule

šelak  
propilenglikol  
koncentrirana otopina amonijaka  
kalijev hidroksid  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, crni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena boca s 28, 90 i višestruko pakiranje sa 112 (4 pakiranja od 28) kapsula: 3 godine.

Neotvorena boca s 10 kapsula: 2 godine.

Nakon prvog otvaranja: 18 tjedana.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Boca sadrži jedan ili više zatvorenih spremnika koji sadrže silikagel radi zaštite kapsula od vlage. Držite spremnike u boci.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zaštitnom folijom s evidencijom otvaranja i sigurnosnim zatvaračem za djecu, zajedno s jednim ili više spremnika sa sredstvom za sušenje koji sadrže silikagel.

Veličina pakiranja: 10, 28, ili 90 kapsula, te višestruko pakiranje koje sadrži 112 (4 pakiranja s 28) kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. studenoga 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. kolovoza 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. Ostali uvjeti i zahtjevi Odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA KOJA SADRŽI JEDNU BOCU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Constella 290 mikrograma tvrde kapsule  
linaklotid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka kapsula sadrži 290 mikrograma linaklotida

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula.  
10 kapsula  
28 kapsula  
90 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 18 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C  
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

constella 290 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA KOJA SADRŽI 4 BOCE PO 28 KAPSULA (VIŠESTRUKO PAKIRANJE) S PLAVIM OKVIROM**

**1. NAZIV LIJEKA**

Constella 290 mikrograma tvrde kapsule  
linaklotid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka kapsula sadrži 290 mikrograma linaklotida

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula.

Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja s 28) kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 18 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C  
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/801/005 Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja s 28) kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

constella 290 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA KOJA SADRŽI JEDNU BOCU S 28 KAPSULA (VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

**BEZ PLAVOG OKVIRA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Constella 290 mikrograma tvrde kapsule  
linaklotid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka kapsula sadrži 290 mikrograma linaklotida

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula.

28 kapsula. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:  
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 18 tjedana

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C  
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/801/005 Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja s 28) kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

constella 290 mcg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU****BOCA****1. NAZIV LIJEKA**

Constella 290 mikrograma tvrde kapsule  
linaklotid

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka kapsula sadrži 290 mikrograma linaklotida

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula  
10 kapsula  
28 kapsula  
90 kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:  
Nakon otvaranja, upotrijebiti u roku od 18 tjedana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C  
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/801/001 10 kapsula  
EU/1/12/801/002 28 kapsula  
EU/1/12/801/004 90 kapsula  
EU/1/12/801/005 Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja s 28) kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Constella 290 mikrograma tvrde kapsule linaklotid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Constella i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Constellu
3. Kako uzimati Constellu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Constellu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Constella i za što se koristi

##### Za što se Constella koristi

Constella sadrži djelatnu tvar linaklotid. Koristi se za liječenje simptoma umjerenog do teškog oblika sindroma iritabilnog crijeva (koji se često naziva „IBS“) sa zatvorom u odraslih bolesnika.

IBS je čest poremećaj crijeva. Glavni simptomi IBS-a sa zatvorom uključuju:

- bol u želucu ili trbuhu,
- osjećaj nadutosti,
- neučestala, tvrda, mala količina stolice ili stolica u obliku kuglice.

Ovi simptomi mogu varirati od osobe do osobe.

##### Kako Constella djeluje

Constella djeluje lokalno u Vašim crijevima, pomažući u smanjenju osjećaja boli i nadutosti i ponovno uspostavlja normalni rad crijeva. Ne apsorbira se u tijelo, već se veže na receptor koji se zove gvanilat ciklaza C koji se nalazi na površini Vaših crijeva. Vežanjem na taj receptor, blokira se osjećaj boli i dopušta propuštanje tekućine iz tijela u crijeva, što omekšava stolicu i povećava učestalost pražnjenja crijeva.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Constellu

##### Nemojte uzimati Constellu

- ako ste alergični na linaklotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako Vi ili Vaš liječnik znate da imate zastoje u želucu ili crijevima.

##### Upozorenja i mjere opreza

Liječnik Vam je dao ovaj lijek nakon što je isključio ostale bolesti, pogotovo crijevne bolesti te nakon što je zaključio da bolujete od IBS-a sa zatvorom. Budući da ostale bolesti mogu imati iste simptome kao i IBS, važno je da što prije prijavite svom liječniku bilo koje promjene u simptomima.



Ako imate teški ili produljeni proljev (česta vodenasta stolica u trajanju od 7 dana ili dulje), molimo prekinite primjenu Constelle i kontaktirajte Vašeg liječnika (vidjeti dio 4). Pazite da pijete mnogo tekućine kako bi nadoknadili vodu i elektrolite, kao što je kalij, izgubljene za vrijeme proljeva.

Ako patite od teških trbušnih simptoma koji se ne povlače ili se pogoršavaju, prekinite primjenu lijeka Constella i smjesta se obratite svom liječniku jer ti simptomi mogu značiti da u stijenki Vaših crijeva nastaje puknuće (gastrointestinalna perforacija). Vidjeti dio 4.

Ako imate krvarenje iz crijeva ili rektuma, obratite se svome liječniku.

Posebne mjere opreza su potrebne ako ste stariji od 65 godina jer u toj dobi postoji veći rizik od proljeva.

Također, posebne mjere opreza su potrebne ako imate teški ili produljeni proljev i dodatnu bolest, kao što je visok krvni tlak, prijašnje bolesti srca ili krvožilnog sustava (npr. prethodni srčani udari) ili šećernu bolest.

Obratite se svom liječniku ako bolujete od upalnih bolesti crijeva kao što su Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis, budući da primjena Constelle nije preporučena u tih bolesnika.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost Constelle nije ustanovljena u tim dobnim skupinama.

### **Drugi lijekovi i Constella**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove:

- Neki lijekovi nisu djelotvorni ako imate teški ili produljeni proljev, kao što su:
  - Oralni kontraceptivi. Ako imate vrlo teški proljev, kontracepcijske pilule možda neće djelovati ispravno te se preporučuje uporaba dodatne kontracepcijske metode. Pogledajte upute kontracepcijskih pilula koje uzimate.
  - Lijekovi kojima je potrebno pažljivo i precizno doziranje, kao što su levotiroksin (hormon koji služi za liječenje smanjene funkcije tiroidne žlijezde).
- Neki lijekovi mogu povećati rizik od proljeva kad se uzimaju s Constellom, kao što su:
  - Lijekovi namijenjeni liječenju čireva želuca ili prekomjernog stvaranja želučane kiseline, koji se zovu inhibitori protonske pumpe.
  - Lijekovi namijenjeni liječenju boli i upale pod nazivom nesteroidni protuupalni lijekovi.
  - Laksativi.

### **Constella s hranom**

Constella dovodi do češćeg pražnjenja crijeva i proljeva (mekše stolice) kad se uzima s hranom, nego kad se uzima na prazan želudac (pogledajte dio 3).

### **Trudnoća i dojenje**

Na raspolaganju su ograničene informacije o utjecajima Constelle u trudnica i dojilja.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, osim ako Vam liječnik savjetuje da to učinite.

Ni linaklotid, niti njegov aktivni metabolit nisu nađeni u majčinom mlijeku u ispitivanju kod sedam žena koje su isključivo dojile i koje su terapijski već uzimale linaklotid. Stoga se ne očekuje da dojenje može dovesti do izloženosti dojenčeta linaklotidu te se Constella može primjenjivati tijekom dojenja.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Constella neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### 3. Kako uzimati Constellu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula (tj. 290 mikrograma linaklotida) jedanput na dan kroz usta. Kapsula se treba uzeti najmanje 30 minuta prije obroka.

Ako **nakon 4 tjedna** liječenja ne primijetite poboljšanje simptoma, obratite se svom liječniku.

#### **Ako uzmete više Constelle nego što ste trebali**

Najvjerojatniji učinak prekomjernog uzimanja Constelle je proljev. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako ste uzeli previše ovog lijeka.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Constellu**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme i nastavite dalje prema planu.

#### **Ako prestanete uzimati Constellu**

Preporučuje se razgovarati sa svojim liječnikom u slučaju da želite prekinuti liječenje. Međutim, liječenje Constellom može se na siguran način prekinuti u bilo koje vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):

- proljev

Proljev je obično kratkotrajan. Međutim, ako iskusite teški ili produljeni proljev (česta ili vodenasta stolica u trajanju od 7 dana ili dulje) te se osjećate ošamućeni, imate omaglicu ili nesvjesticu, prestanite uzimati Constellu i obratite se svom liječniku.

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

- bol u želucu ili trbuhu
- osjećaj nadutosti
- vjetrovi
- želučana gripa (virusni gastroenteritis)
- osjećaj omaglice

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

- nedostatak kontrole pražnjenja stolice (fekalna inkontinencija)
- hitnost pražnjenja stolice
- osjećaj ošamućenosti nakon brzog ustajanja
- dehidracija
- niska razina kalija u krvi
- smanjen tek
- krvarenje iz rektuma
- krvarenje iz crijeva ili rektuma, uključujući krvarenje iz hemoroida

- mučnina
- povraćanje
- osip (urtikarija)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

- smanjenje bikarbonata u krvi
- nastajanje puknuća u stijenci crijeva (gastrointestinalna perforacija)

Nuspojave s nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka):

- osip

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Constellu**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon otvaranja boce, kapsule treba upotrijebiti u roku od 18 tjedana.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**Upozorenje:** Boca sadrži jedan ili više zatvorenih spremnika koji sadrže silikagel radi zaštite kapsula od vlage. Držite spremnike u boci. Nemojte ih progutati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo koju vrstu oštećenja na boci ili promjenu u izgledu kapsula.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Constella sadrži**

- Djelatna tvar je linaklotid. Svaka kapsula sadrži 290 mikrograma linaklotida.
- Drugi sastojci su:

Sadržaj kapsule: mikrokristalična celuloza, hipromeloza, kalcijev klorid dihidrat i leucin.

Ovojnica kapsule: crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), želatina i polietilenglikol.

Tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, koncentrirana otopina amonijaka, kalijev hidroksid, titanijev dioksid (E171) i crni željezov oksid (E172).

### **Kako Constella izgleda i sadržaj pakiranja**

Kapsule su tvrde, neprozirne, bijele do bjelkasto-narančaste boje s oznakom „290“ otisnutom sivom tintom.

Pakirane su u bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zaštitnom folijom s evidencijom otvaranja i sigurnosnim zatvaračem za djecu, zajedno s jednim ili više spremnika sa sredstvom za sušenje koji sadrže silikagel.

Constella je dostupna u pakiranjima od 10, 28 ili 90 kapsula, te u višestrukom pakiranju od 112 kapsula koje sadrži 4 kutije, a svaka sadrži 28 kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Njemačka

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

**Portugal**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.