

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Constella 290 mikrogramm kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

290 mikrogramm linaklotidot tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Fehér-törtfehér-narancsszínű átlátszatlan kapszula (18 mm × 6,35 mm), amelyeken szürke jelölőfestékekkel "290" jelölés található.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Constella közepesen súlyos vagy súlyos, székrekedéssel járó irritábilis bél szindróma (IBS-C) tüneti kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag egy kapszula (290 mikrogramm) naponta egyszer.

Az orvosnak időszakosan fel kell mérnie a kezelés folytatásának szükségességét. A linaklotid hatásosságát kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokkal igazolták. Amennyiben a 4 hetes kezelést követően a betegek nem tapasztalják a tünetek javulását, a beteget újra meg kell vizsgálni és újra kell értékelni a kezelés folytatásának előnyét és kockázatait.

Különleges betegcsoportok

Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek

A máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Idősek

Bár időseknél nem szükséges módosítani az adagot, a kezelést gondosan kell ellenőrizni és időszakosan újra kell értékelni.

Gyermekek és serdülők

A Constella biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Constella nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A kapszulát legalább 30 perccel étkezés előtt kell bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Ismert vagy feltételezett, mechanikus eredetű gyomor-bél rendszeri elzáródásban szenvedő betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Constella-t a szervi betegségek kizárását és a közepesen súlyos vagy súlyos IBS-C diagnózisának felállítását (lásd 5.1 pont) követően lehet alkalmazni.

A betegeknek tudatában kell lenniük, hogy a kezelés alatt előfordulhat hasmenés és a gastrointestinalis traktus alsó részéből eredő vérzés. Figyelmeztetni kell őket arra, hogy tájékoztassák orvosukat, ha súlyos vagy elhúzódó hasmenés, illetve alsó gastrointestinalis vérzés fordul elő (lásd 4.8 pont). Amennyiben elhúzódó (pl. több mint 1 hetes) vagy súlyos hasmenés fordul elő, a hasmenéses epizód megszűnéséig meg kell fontolni a linaklotid-kezelés ideiglenes felfüggesztését és orvoshoz kell fordulni. További elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akik hajlamosabbak víz- és elektrolit-egyensúly zavarainak kialakulására (pl. idős betegek, szív- és érrendszeri betegségben szenvedők, cukorbeteg, hipertenziós betegek), és fontolóra kell venni az elektrolitok szintjének ellenőrzését.

A linaklotid használata után az intestinalis perforatio eseteit jelentették olyan betegeknél, akiknél a bélfalak lokalizált vagy diffúz gyengeségével járó alapbetegség fennállt. Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy azonnal forduljanak orvoshoz súlyos, perzisztáló vagy rosszabbodó hasi fájdalom esetén; ha ezek közül bármelyik tünet megjelenik, a linaklotid alkalmazását fel kell függeszteni.

A linaklotid alkalmazását nem vizsgálták krónikus gyulladásos bélrendszeri betegségekben szenvedő betegeknél, mint a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa; ennek megfelelően a Constella alkalmazása ezen betegeknél nem javasolt.

Idősek

Idős betegekről kevés adat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). A hasmenés klinikai vizsgálatokban tapasztalt magasabb fokú kockázata miatt (lásd 4.8 pont) különleges figyelmet kell fordítani ezekre a betegekre és időszakosan gondosan fel kell mérni a kezelés előny-kockázat arányát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A javasolt klinikai dózisokban történő alkalmazását követően a linaklotid ritkán mutatható ki a vérplazmában, és *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a linaklotid nem szubsztrátja és nem inhibitora/induktora a citokróm P450 enzimrendszernek, és nem lép kölcsönhatásba gyakori efflux és uptake transzporterek egy sorozatával (lásd 5.2 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett, az élelmiszerekkel való kölcsönhatásra vonatkozó klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a terápiás dózisokban alkalmazott linaklotid nem mutatható ki a vérplazmában sem étkezést követően, sem pedig éhomi állapotban. A Constella étkezést követő bevétele gyakoribb és lazább székletet, valamint több gastrointestinalis mellékhatást okozott, mint az éhomi állapotban való bevétel (lásd 5.1 pont). A kapszulát 30 perccel étkezés előtt kell bevenni (lásd 4.2 pont).

A protonpumpa-gátlókkal, hashajtókkal vagy nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés növelheti a hasmenés kockázatát. Óvatosan kell eljárni, ha a Constella-t ilyen gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák.

A súlyos vagy elhúzódó hasmenés befolyásolhatja más szájon át alkalmazható készítmények felszívódását. Az orális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet és kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt az orális fogamzásgátló esetleges hatástalanságának megelőzése érdekében (lásd

az orális fogamzásgátló alkalmazási előírását). Körültekintően kell eljárni az emésztőrendszerben felszívódó alacsony terápiás indexű gyógyszerek, mint például a levotiroxin felírásakor, mivel ezek hatásossága csökkenhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A linaklotid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Constella alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Szájon át történő alkalmazás után a Constella minimális mértékben szívódik fel. Egy szoptatásra irányuló, csak az anyatejet elemző klinikai vizsgálatban hét olyan nőt vizsgáltak, akik terápiás céllal már folyamatosan szedték a linaklotidot. Az anyatejben nem volt kimutatható sem a linaklotid, sem annak aktív metabolitja. Ebből következően nem várható, hogy a szoptatás miatt a csecsemőt linaklotid-expozíció éri, így a Constella szoptatás alatt is alkalmazható.

Nem vizsgálták a linaklotid vagy metabolitjának hatását a szoptató nők tejelválasztására.

Termékenység

Az állatkísérletek azt jelezték, hogy nincs semmilyen hatással sem a hímek, sem a nőstények fertilitására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Constella nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a linaklotidot 1166, IBS-C-ben szenvedő betegnek adták szájon át. Ezek közül 892 beteg kapta a linaklotidot napi 290 mikrogramm ajánott dózisban. A klinikai fejlesztési terv alapján a teljes expozíció meghaladta az 1500 betegévet. A Constella-kezeléssel összefüggő leggyakrabban jelentett mellékhatás a főleg enyhe, ill. közepesen súlyos hasmenés volt, amely a betegek kevesebb mint 20%-ánál fordult elő. Ritkán és jóval súlyosabb esetekben ez következményként dehidratációhoz, hypokalaemiához, a vér hidrogén-karbonát-szintjének csökkenéséhez, szédüléshez és orthostaticus hypotensióhoz vezet.

Egyéb gyakori mellékhatások (>1%) a hasi fájdalom, a puffadás és a flatulencia voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A napi 290 mikrogramm javasolt dózissal végzett klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követő időszakban (1. táblázat) az alábbi mellékhatásokat jelentették, a következő gyakorisági besorolás szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során, illetve a forgalomba hozatalt követő időszakban a napi 290 mikrogramm javasolt dózissal összefüggésben jelentett mellékhatások

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Vírusos gastroenteritis			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Hypokalaemia Dehydratio Étvágycsökkenés		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés			
Érbetegségek és tünetek			Orthostaticus hypotensio		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Hasi fájdalom Flatulencia Hasi puffadás	Széket inkontinencia Sűrű székletürítési inger Alsó gastrointestinalis vérzés, beleértve a haemorrhoidalis vérzést és a rectalis vérzést is Hányinger Hányás	Gastrointestinalis perforatio	
A bőr és bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Urticaria		Bőrkiütés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei				A vér hidrogén-karbonát-szintjének csökkenése	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A hasmenés a leggyakoribb mellékhatás, és következik a hatóanyag hatásmechanizmusából.

A kezelt betegek 2%-a tapasztalt súlyos hasmenést és klinikai vizsgálatok során a betegek 5%-a szakította meg a kezelést a hasmenés miatt.

A jelentett hasmenéses esetek legnagyobb része enyhe (43%) vagy közepesen súlyos (47%) volt; a kezelt betegek 2%-a tapasztalt súlyos hasmenést. A hasmenéses epizódok körülbelül fele a kezelés első hetében kezdődött.

A hasmenés a betegek körülbelül egyharmadánál hét napon belül megszűnt, azonban 80 betegnél (50%) 28 napnál hosszabb ideig tartott (ez a linaklotiddal kezelt betegek 9,9%-át teszi ki).

A klinikai vizsgálatokban a betegek öt százaléka hagyta abba a kezelést hasmenés miatt. Azon betegek esetében, akiknél a hasmenés a kezelés abbahagyását tette szükségessé, néhány nappal a kezelés abbahagyása után a hasmenés megszűnt.

Az idős (> 65 éves), hipertenziós és diabeteses betegek gyakrabban jelentettek hasmenést, mint a vizsgálatokba bevont teljes IBS-C populáció tagjai.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatáság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás a készítmény ismert farmakodinámiás hatásainak túlzott megnyilvánulásából eredő tüneteket okozhat, főként hasmenést.

Egy olyan vizsgálatban, amelyben egészséges önkéntesek 2897 mikrogramm (az ajánlott terápiás dózis legfeljebb 10-szerese) egyszeri adagot kaptak, ezen alanyok biztonságossági profilja összhangban volt a teljes populáció profiljával, és itt is a hasmenés volt a leggyakrabban jelentett mellékhatás.

Túladagolás előfordulása esetén a beteget tüneti kezelésben és szükség esetén szupportív terápiában kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Székrekedés elleni szerek, egyéb székrekedés elleni szerek, ATC kód: A06AX04

Hatásmechanizmus

A linaklotid egy guanilat-cikláz-C (GC-C) receptor agonista visceralis érzéstelenítő és szekretoros aktivitással.

A linaklotid egy 14 aminosavból álló szintetikus peptid, amely szerkezetileg rokonságban áll az endogén guanilin peptid családdal. Mind a linaklotid, mind annak aktív metabolitja kötődik a bél hámsejtjeinek lumenális felszínén levő GC-C receptorhoz. Kimutatták, hogy a GC-C receptoron kifejtett hatása révén a linaklotid csökkenti a visceralis fájdalmat, állatkísérletes modellekben javítja a gyomor-béltartalom továbbítását, embereknél pedig javítja a vastagbél-tartalom továbbítását. A GC-C aktiválása a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) koncentrációjának emelkedéséhez vezet, mind az extracelluláris, mind az intracelluláris térben. Az extracelluláris cGMP csökkenti a fájdalomérző rostok aktivitását, ami állatkísérletes modellekben a visceralis fájdalom csökkenéséhez vezet. A cysticus fibrosis transzmembrán vezetőképesség szabályozó (CFTR) aktiválása által az intracelluláris cGMP klorid- és hidrogén-karbonát-kiválasztást idéző elő a bél lumenébe, ami a bélben levő folyadék mennyiségének növekedéséhez és a bélpasszázs felgyorsulásához vezet.

Farmakodinámiás hatások

Egy keresztezett elrendezésű, étel-miszer-kölcsönhatás vizsgálatban 18 egészséges önkéntes 290 mikrogramm Constella-t kapott 7 napon keresztül az étkezést követően, illetve éhomi állapotban. A Constella bevétel közvetlenül egy magas zsírtartalmú reggeli elfogyasztása után gyakoribb és lazább széklethez, valamint több gastrointestinalis mellékhatáshoz vezetett, az éhgyomorra történő bevétellel összehasonlítva.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A linaklotid hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat keretében állapították meg, IBS-C-ben szenvedő betegeken. Az egyik klinikai vizsgálatban (1. vizsgálat) 804 beteget kezeltek 290 mikrogramm dózisével Constella-val vagy placebóval naponta egyszer 26 hétig. A második klinikai vizsgálatban (2. vizsgálat) 800 beteget kezeltek 12 hétig, majd újrandomizálták őket egy további 4 hetes kezelési időszakra. A 2 hetes kezelés előtti kiindulási időszakban a betegek a hasi fájdalom pontszámának átlaga 5,6 volt (0-tól 10-ig terjedő skálán), a hasi fájdalomtól mentes napok aránya 2,2% volt, a puffadás pontszámának átlaga 6,6 volt (0-tól 10-ig terjedő skálán), és hetente átlagosan 1,8 alkalommal történt spontán székletürítés (SBM).

A III. fázisú klinikai vizsgálatokba bevont betegpopuláció jellemzői az alábbiak voltak: átlagéletkor 43,9 év [a határértékek 18-87 év voltak, és 5,3%-uk volt ≥ 65 éves], a betegek 90,1%-a nő volt. Minden beteg megfelelt az IBS-C Rome II kritériumainak és egy 2 hetes kiindulási időszak során az alábbiaknak kellett megfelelniük: a hasi fájdalom pontszámának átlaga ≥ 3 egy 0-tól 10-ig terjedő numerikus értékelési skálán (közepesen súlyos-súlyos IBS populációnak megfelelő kritérium), < 3 teljes spontán székletürítés és ≤ 5 SBM hetente.

A kiegészítő elsődleges (co-primary) végpont mindkét klinikai vizsgálatban az IBS súlyosságának csökkenése és a hasi fájdalom/diszkomfortérzés csökkenése szempontjából jól reagáló betegek aránya volt a 12 hét során. Az IBS súlyosságának csökkenése szempontjából azt a beteget tekintették jól reagálónak, aki jelentős vagy teljes javulást mutatott a kezelési időszak legalább 50%-ában; a hasi fájdalom/diszkomfortérzés vonatkozásában azt a beteget tekintették jól reagálónak, aki 30%-os vagy annál nagyobb mértékű javulást mutatott a kezelési időszak legalább 50%-ában.

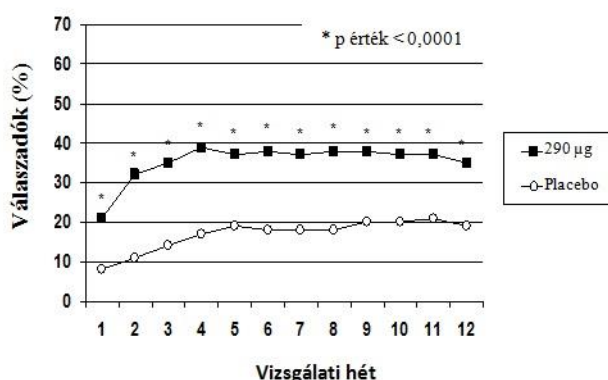
Az 1. vizsgálat 12 hetes adatai alapján a linaklotiddal kezelt betegek 39%-a reagált jól az IBS-javulás mértékének tekintetében, szemben a placebóval kezelt betegek 17%-ával ($p < 0,0001$) és a linaklotiddal kezelt betegek 54%-a reagált jól a hasi fájdalom/diszkomfortérzés vonatkozásában, szemben a placebóval kezelt betegek 39%-ával ($p < 0,0001$).

A 2. vizsgálat 12 hetes adatai alapján a linaklotiddal kezelt betegek 37%-a reagált jól az IBS-javulás mértékének vonatkozásában, szemben a placebóval kezelt betegek 19%-ával ($p < 0,0001$) és a linaklotiddal kezelt betegek 55%-a reagált jól a hasi fájdalom/kellemetlenség vonatkozásában, szemben a placebóval kezelt betegek 42%-ával ($p = 0,0002$) a 12. héten.

Az 1. vizsgálat 26 hetes adatai alapján a linaklotiddal kezelt betegek 37%-a és 54%-a reagált jól az IBS-javulás mértékének vonatkozásában ($p < 0,0001$), illetve a hasi fájdalom/kellemetlenség vonatkozásában ($p < 0,0001$), míg a placebóval kezelt betegeknek csak 17%-a és 36%-a.

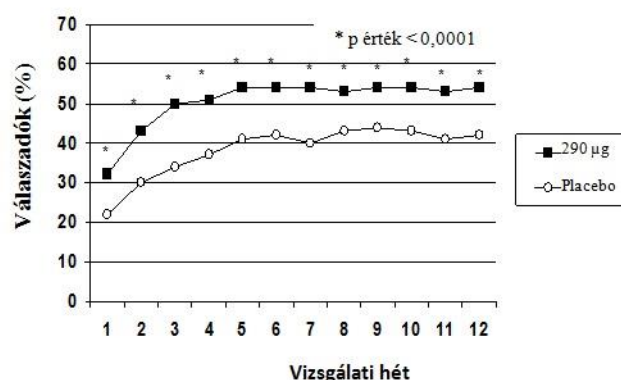
Mindkét vizsgálatban a javulás már az 1. héten tapasztalható volt és fennmaradt a teljes kezelési időszak alatt (1. és 2. ábra). Kimutatták, hogy a 3 hónapig tartó folyamatos kezelés befejezését követően a linaklotid nem okoz rebound hatást.

1. ábra: Az IBS javulás mértékének vonatkozásában tekintett válaszadók



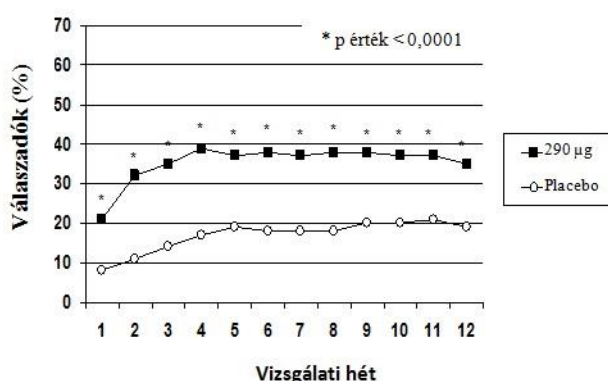
Összevont III. fázisú hatásossági klinikai vizsgálatok (1. és 2. vizsgálat)
OC megközelítés (ITT populáció)

2. ábra: A hasi fájdalom/diszkomfortérzés vonatkozásában tekintett válaszadók



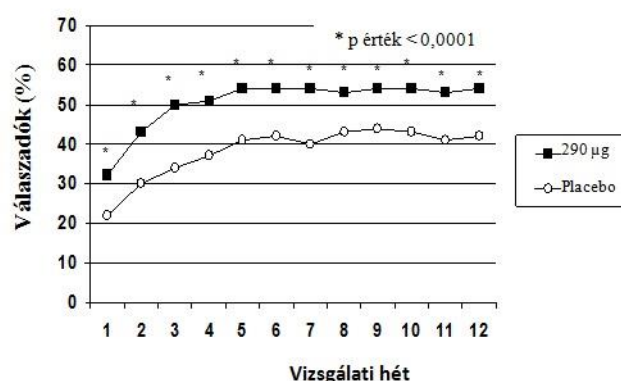
Összevont III. fázisú hatásossági klinikai vizsgálatok (1. és 2. vizsgálat)
OC megközelítés (ITT populáció)

1. ábra: Az IBS javulás mértékének vonatkozásában tekintett válaszadók



Összevont III. fázisú hatásossági klinikai vizsgálatok (1. és 2. vizsgálat)
OC megközelítés (ITT populáció)

2. ábra: A hasi fájdalom/kellemetlenség vonatkozásában tekintett válaszadók



Összevont III. fázisú hatásossági klinikai vizsgálatok (1. és 2. vizsgálat)
OC megközelítés (ITT populáció)

Az IBS-C egyéb jelei és tünetei (puffadás, a teljes spontán székletürítések (CSBM) gyakorisága, erőlködés, a széklet állaga) javultak a linaklotiddal kezelt betegeknél a placebóval összehasonlítva ($p < 0,0001$), amint az az alábbi táblázatban látható. Ezen hatások az 1. héten tapasztalhatóak voltak és fennmaradtak a teljes kezelési időszak alatt.

A linaklotid hatása az IBS-C tünetekre a kezelés első 12 hetében, az összesített III. fázisú hatásossági klinikai vizsgálatokban (1. és 2. vizsgálat).

Fő másodlagos hatásossági paraméterek	Placebo (n = 797)			Linaklotid (n = 805)			LS átlagos különbség
	Kiindulás Átlag	12. hét Átlag	Változás a kiinduláshoz képest Átlag	Kiindulás Átlag	12. hét Átlag	Változás a kiinduláshoz képest Átlag	
Puffadás (11 pontos numerikus értékelési skála)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM/hét	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
A széklet állaga (BSFS pontszám)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Erőlködés (5 pontos skála)	3,5	2,8	- 0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

*p <0,0001, linaklotid vs. placebo. LS: Legkisebb négyzetek
CSBM: teljes spontán székletürítés

A linaklotid-kezelés ugyanakkor a validált és a betegségre specifikus életminőség-mutató (IBS-QoL; p <0,0001), és EuroQoL (p = 0,001) jelentős javulását eredményezte. Klinikailag jelentős összesített IBS-QoL válasz (>14 pont különbség) a linaklotiddal kezelt betegek 54%-ánál jelentkezett, szemben a placebóval kezelt betegek 39%-ával.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Constella vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a funkcionális székrekedés indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Terápiás orális adagolást követően a linaklotid általában minimális mértékben mutatható ki a plazmában, és ennek következtében a standard farmakokinetikai paraméterek nem számíthatók ki.

Legfeljebb 966 mikrogramm egyszeri linaklotid-adag és legfeljebb 290 mikrogrammos többszörös linaklotid-adag alkalmazását követően az anyavegyület és az aktív metabolit (deztirozin) plazmaszintje nem volt mérhető. Amikor a 8. napon 2897 mikrogramm került alkalmazásra egy 7 napos, napi 290 mikrogrammos kezelést követően, a linaklotid 18 alanyból mindössze 2-nél volt kimutatható a mennyiségi meghatározás alsó határát (0,2 ng/ml) alig meghaladó koncentrációban (a koncentráció értékei 0,212 és 0,735 ng/ml között mozogtak). A két kulcsfontosságú (pivotális) III. fázisú vizsgálatban, amelyekben a betegek 290 mikrogramm linaklotidot kaptak naponta egyszer, a linaklotid 162 betegből 2-nél volt kimutatható körülbelül 2 órával a kezdeti linaklotid-dózist követően (a koncentráció értékei 0,241 ng/ml és 0,239 ng/ml között mozogtak) és 4 hét kezelés után a 162 betegből egyiknél sem volt kimutatható. Az aktív metabolit a 162 beteg egyikénél sem volt kimutatható egyetlen időpontban sem.

Eloszlás

Mivel terápiás dózist követően a linaklotid ritkán mutatható ki a plazmában, nem végeztek standard eloszlási vizsgálatokat. A linaklotid szisztémás eloszlása várhatóan elhanyagolható vagy nem történik meg.

Biotranszformáció

A linaklotid aktív elsődleges metabolitjává (deztirozin) való metabolizálása helyileg történik az emésztőcsatornában. Mind a linaklotid, mind az aktív metabolit deztirozin redukción és enzimek által katalizált proteolízisen esnek át az emésztőcsatornában, aminek eredményeként kisebb peptidok és nem esszenciális aminosavak keletkeznek.

A linaklotid és annak elsődleges aktív metabolitja (MM-419447) által a humán efflux transzporterekre (BCRP, MRP2, MRP3 és MRP4), valamint a humán uptake transzporterekre (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 és OCTN1) kifejtett lehetséges gátló hatást *in vitro* vizsgálták. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy egyik peptid sem gátolja a gyakori efflux és uptake transzportereket a vizsgált, klinikailag releváns koncentrációban.

A linaklotid és metabolitjai által a gyakori bélenzimekre (CYP2C9 és CYP3A4) és májenzimekre (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4) kifejtett gátló hatást, vagy a májenzimekre (CYP1A2, 2B6 és 3A4/5) kifejtett indukciós hatást *in vitro* vizsgálták. A vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a linaklotid és metabolitja, a deztirozin, nem gátolja vagy indukálja a P450 citokróm enzimrendszert.

Elimináció

Egy 7 napos, 18 egészséges önkéntes bevonásával végzett, naponta 290 mikrogramm dózisban alkalmazott linaklotid-kezelést követően a 8. napon szájon át alkalmazott egyszeri 2897 mikrogrammos linaklotid-dózis után a dózishoz körülbelül 3-5%-a volt kimutatható a székletben, lényegében teljes mennyiségben az aktív metabolit (deztirozin) alakjában.

Életkor és nem

A nem hatását a linaklotid klinikai farmakokinetikájára nem vizsgálták, mivel ritkán mutatható ki a plazmából. Az életkor és a nem várhatóan nincs hatással az adagolásra. Az életkorra vonatkozó információkat lásd a 4.2, 4.4, és 4.8 pontban.

Vesekárosodás

A Constella-t vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A linaklotid ritkán mutatható ki a plazmában, tehát a vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja az anyavegyület vagy metabolitjának kiürülését.

Májkárosodás

A Constella-t májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A linaklotid ritkán mutatható ki a plazmában, és a máj P450 citokróm enzimrendszere nem metabolizálja, tehát a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja az anyavegyület vagy metabolitjának lebomlását vagy kiürülését.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulátöltet

mikrokristályos cellulóz
hipromellóz 4–6 mPa·s – szubsztitúció típusa: 2910
kalcium-klorid-dihidrát
leucin

Kapszulahéj

titán-dioxid (E171)

zselatin

vörös vas-oxid (E172)

sárga vas-oxid (E172)

polietilénlikol

Jelölőfesték

sellak

propilénlikol

tömény ammóniaoldat

kálium-hidroxid

titán-dioxid (E171)

fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

28 vagy 90 kapszulát tartalmazó tartály vagy 112 db kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (4 csomag, mindegyikben 28 kapszula) felbontatlanul: 3 év.

10 kapszulát tartalmazó tartály felbontatlanul: 2 év.

Első felbontás után: 18 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

A tartály egy vagy több, szilikagélt tartalmazó lezárt tasakot tartalmaz a kapszulák szárazon tartása érdekében. A tasakokat tartsa a tartályban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, a felbontást jelző zárással és gyermekbiztos zárással, egy vagy több szilikagélt tartalmazó szárító tasakkal.

A kiszerelések: 10, 28 vagy 90 db kapszula, vagy egy 112 db kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (4 csomag, mindegyikben 28 db kapszula).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. november 26.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. augusztus 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGY TARTÁLYT TARTALMAZÓ KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Constella 290 mikrogramm kemény kapszula
linaklotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

290 mikrogramm linaklotidot tartalmaz kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.

10 kapszula

28 kapszula

90 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontást követően 18 héten belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/01/12/801/001 10 kapszula
EU/01/12/801/002 28 kapszula
EU/01/12/801/004 90 kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

constella 290 mcg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**4 x 28 DB KAPSZULÁS TARTÁLYT TARTALMAZÓ DOBOZ (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS)
BLUE BOX-SZAL**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Constella 290 mikrogramm kemény kapszula
linaklotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

290 mikrogramm linaklotidot tartalmaz kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.

Gyűjtőcsomagolás: 112 db (4 csomag, mindegyikben 28 db) kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontást követően 18 héten belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/01/12/801/005 Gyűjtőcsomagolás: 112 db (4 csomag, mindegyikben 28 db) kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

constella 290 mcg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS 28 KAPSZULÁS TARTÁLYÁNAK BELSŐ DOBOZA

BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Constella 290 mikrogramm kemény kapszula
linaklotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

290 mikrogramm linaklotidot tartalmaz kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.

28 db kapszula. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontást követően 18 héten belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/01/12/801/005 Gyűjtőcsomagolás: 112 db (4 csomag, mindegyikben 28 db) kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

constella 290 mcg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Constella 290 mikrogramm kemény kapszula
linaklotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

290 mikrogramm linaklotidot tartalmaz kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.
10 kapszula
28 kapszula
90 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontást követően 18 héten belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie (logo)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/801/001 10 kapszula

EU/1/12/801/002 28 kapszula

EU/1/12/801/004 90 kapszula

EU/1/12/801/005 Gyűjtőcsomagolás: 112 db (4 csomag, mindegyikben 28 db) kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Constella 290 mikrogrammos kemény kapszula linaklotid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Constella és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Constella szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Constella-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Constella-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Constella és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Constella?

A Constella hatóanyaga a linaklotid. Közepesen súlyos vagy súlyos irritábilis bél szindróma (amelyet gyakran „IBS”-nek neveznek) székrekedéssel járó formájának tüneti kezelésére alkalmazható felnőtteknél.

Az IBS gyakori bélbetegség. A székrekedéssel járó IBS legfontosabb tünetei az alábbiak:

- gyomortáji vagy hasi fájdalom,
- puffadásérzés,
- ritka, kemény, kisméretű vagy kis golyócskákhoz hasonló széklet (ürülék).

Ezek a tünetek eltérőek lehetnek az egyes betegeknél.

Hogyan fejti ki a hatását a Constella?

A Constella helyileg fejti ki hatását, csökkentve a fájdalmat és puffadásérzést, és helyreállítva a belek normál működését. Nem szívódik fel a szervezetbe, de egy receptorhoz kötődik a bél felszínén. Ezt a receptort guanilat-cikláz C-receptornak nevezzük, és ezen a receptoron keresztül blokkolja a fájdalomérzet kialakulását, és teszi lehetővé folyadék bekerülését a szervezetből a bélbe, ezáltal lazítva a székletet és növelve a székletürítések számát.

2. Tudnivalók a Constella szedése előtt

Ne szedje a Constella-t:

- ha allergiás a linaklotidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön vagy kezelőorvosa tudja, hogy elzáródás áll fenn a gyomor vagy a belek területén.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa az egyéb betegségek, különösen a bélbetegségek kizárását, és annak megállapítását követően írta fel Önnek ezt a gyógyszert, hogy Ön székrekedéssel járó IBS-ben szenved. Mivel más betegségek is hasonló tünetekkel járhatnak, mint az IBS, ezért fontos, hogy haladéktalanul számoljon be kezelőorvosának, ha bármilyen változást vagy rendellenességet tapasztal tüneteiben.

Amennyiben súlyos vagy elhúzódó hasmenés jelentkezik (gyakori vizes székletürítés 7 vagy több napon át), hagyja abba a Constella szedését, és forduljon kezelőorvosához (lásd 4. pont). Figyeljen arra, hogy sok folyadékot igyon a hasmenés miatt elvesztett víz és elektrolitok, mint például a kálium pótlása érdekében.

Ha súlyos gyomorpanaszai vannak, amelyek megmaradnak vagy rosszabbodnak, hagyja abba a Constella szedését és azonnal keresse fel a kezelőorvosát, mert ezek a tünetek arra utalhatnak, hogy egy lyuk képződik a bél falban (gasztrointesztinális perforáció). Lásd 4. pont.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bélből vagy végbélből eredő vérzést tapasztal.

Fokozott elővigyázatossággal alkalmazza ezt a gyógyszert, ha 65 évesnél idősebb, mert nagyobb a hasmenés kialakulásának kockázata.

Fokozott elővigyázatossággal alkalmazza ezt a gyógyszert akkor is, ha súlyos vagy elhúzódó hasmenése van, és egyéb betegségben is szenved, mint például magas vérnyomás, korábbi szív- és érrendszeri betegség (például szívroham) vagy cukorbetegség.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyulladásos bélbetegsége, azaz Crohn-betegsége vagy kolitisz ulcerózása van, mert ezekben az esetekben a Constella szedése nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek, mivel a Constella biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Constella

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről:

- Súlyos vagy elhúzódó hasmenés esetén néhány gyógyszer nem működik elég hatékonyan, például:
 - Szájon át szedhető fogamzásgátlók. Ha nagyon súlyos hasmenésben szenved, előfordulhat, hogy a fogamzásgátló tabletta nem fejt ki megfelelően a hatását, ezért javasolt egy kiegészítő fogamzásgátló módszer alkalmazása. Tekintse meg az Ön által szedett fogamzásgátló beteg tájékoztatójában található utasításokat.
 - A körülmekintő és pontos adagolást igénylő gyógyszerek, mint például a levotiroxin (egy hormon, amelyet a pajzsmirigy alulműködésének kezelésére alkalmaznak).
- A Constella-val való együttes szedés esetén néhány gyógyszer növelheti a hasmenés kockázatát, például:
 - Gyomorfekély kezelésére és gyomorsav-termelés csökkentésére alkalmazott, protonpumpa-gátlónak nevezett gyógyszerek.
 - Fájdalom és gyulladás kezelésére használt nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID-ok).
 - Hashajtók.

Az étel hatása a Constella-ra

Étkezés közbeni bevétele esetén a gyógyszer gyakoribb székletürítést és hasmenést (lazább széklet) okoz, mint ha üres gyomorra venné be (lásd 3. pont).

Terhesség és szoptatás

Terhes vagy szoptató nőknél korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a Constella hatásával kapcsolatban.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, kivéve, ha a kezelőorvosa javasolja ezt Önnek.

Egy, szoptatásra irányuló, csak az anyatejet elemző klinikai vizsgálatban hét olyan nőt vizsgáltak, akik kezelési céllal már folyamatosan szedték a linaklotidot. Az anyatejben nem volt kimutatható sem a linaklotid, sem annak aktív anyagcsereterméke. Ebből következően nem várható, hogy a szoptatás miatt a csecsemő szervezetébe linaklotid kerülne, így a Constella szoptatás alatt is alkalmazható.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Constella nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a Constella-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy kapszula (vagyis 290 mikrogramm linaklotid) naponta egyszer, szájon át bevéve. A kapszulát étkezés előtt legalább 30 perccel kell bevenni.

Ha **4 heti kezelés után** nem tapasztalja a tünetek javulását, forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Constella-t vett be

Az előírtnál több Constella bevitelének legvalószínűbb hatása a hasmenés. Ha az előírtnál több Constella-t szedett be, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha elfelejtette bevenni a Constella-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot a megfelelő időben, és folytassa a kezelést a megszokott módon.

Ha idő előtt abbahagyja a Constella szedését

Mielőtt ténylegesen abbahagyná a kezelést, lehetőleg beszélje ezt meg kezelőorvosával. Mindazonáltal a Constella-kezelést bármikor biztonságosan abba lehet hagyni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- hasmenés

A hasmenés általában rövid ideig tart; azonban, amennyiben súlyos vagy elhúzódó hasmenést tapasztal (gyakori vizes székletürítés 7 vagy több napon át) és szédülés vagy ájulás jelentkezik, hagyja abba a Constella szedését, és beszéljen kezelőorvosával.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- gyomortáji vagy hasi fájdalom
- puffadásérzés
- bélgázosság
- gyomorhurut (vírusos gyomor-bélgyulladás)
- szédülés

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- a székletvisszatartás képességének hiánya (széklet inkontinencia)
- hirtelen jelentkező székletürítési inger
- szédülés, ha gyorsan áll fel
- kiszáradás
- alacsony vérkáliumszint
- étvágycsökkenés
- végbélvérzés
- a bélből vagy a végbélből eredő vérzés, beleértve az aranyeres vérzést is
- hányinger
- hányás
- csalánkiütés (urtikária)

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- hidrogén-karbonát-szint csökkenése a vérben
- lyuk képződése a bélfalban (gastrointesztinális perforáció)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Bőrkiütés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Constella-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tartály felbontását követően a kapszulákat 18 héten belül fel kell használni.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Figyelmeztetés: A tartály egy vagy több, szilikagélt tartalmazó lezárt tasakot tartalmaz a kapszulák szárazon tartása érdekében. A tasakokat tartsa a tartályban. Ne nyelje le azokat.

Ne szedje a gyógyszert, ha a tartály sérülésére utaló bármilyen jelet vagy bármilyen eltérést észlel a kapszulák megjelenésében.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Constella?

- A készítmény hatóanyaga a linaklotid. 290 mikrogramm linaklotidot tartalmaz kapszulánként.
- Egyéb összetevők:

A kapszula tartalma: mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, kalcium-klorid-dihidrát és leucin.

A kapszulahéj: vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), zselatin és polietilén-glikol.

Jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, tömény ammóniaoldat, kálium-hidroxid, titán-dioxid (E171) és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Constella külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A kapszulák fehér-törféhe-narancsszínű átlátszatlan kapszulák, amelyeken szürke jelölőfestékekkel „290” jelölés található.

Csomagolás: fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, a felbontást jelző zárással és gyermekbiztos zárással, egy vagy több, szilikagélt tartalmazó szárító tasakkal.

A Constella 10 db, 28 db vagy 90 db kapszulát tartalmazó kiszereelésben, illetve 112 db (4×28 db) kapszulát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30 20 28

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

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató meghallgatásának, Braille-írással készült, nagy méretű betűkkel készült vagy audio változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.