

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Constella 290 mikrogramų kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 290 mikrogramų linaklotido (*linacloctidum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Balta ar balkšvai oranžinė matinė kapsulė (18 mm x 6,35 mm), ant kurios pilku rašalu užrašyta „290“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Constella yra skirtas suaugusiųjų vidutinio ir sunkaus dirgliosios žarnos sindromo su vidurių užkietėjimu (DŽS-VU) simptominiam gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena kapsulė (290 mikrogramų) vieną kartą per parą.

Gydytojai turi periodiškai įvertinti, ar reikia tęsti gydymą. Linaklotido veiksmingumas nustatytas iki 6 mėnesių trukmės dvigubai koduotais placebo kontroliuojamais tyrimais. Jei pacientams per 4 gydymo savaites simptomų nesumažėja, pacientą reikia iš naujo ištirti ir apsvarstyti, kiek naudinga ar rizikinga būtų tęsti gydymą.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Nors senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia, gydymas turi būti atidžiai stebimas ir periodiškai iš naujo vertinamas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Constella saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Constella neturi būti skiriamas vaikams ir paaugliams (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Kapsulę reikia vartoti bent 30 minučių prieš valgį (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems nustatyta arba įtariama mechaninė virškinimo trakto obstrukcija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Constella turi būti vartojamas, jei atmesta organinių ligų galimybė ir nustatyta vidutinio ar sunkaus DŽS-VU diagnozė (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai turi žinoti, kad gydymo metu gali atsirasti viduriavimas ir kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies. Jiems turi būti nurodyta informuoti savo gydytoją, jei atsirastų stiprus arba ilgalaikis viduriavimas arba kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies (žr. 4.8 skyrių).

Jei atsirastų ilgalaikis (pvz., ilgesnis kaip 1 savaitės) arba stiprus viduriavimas, reikėtų kreiptis medicininės pagalbos ir galima apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti linaklotido vartojimą, kol baigsis viduriavimo epizodas. Papildomas atsargumas būtinas pacientams, kurie linę į vandens ar elektrolitų pusiausvyros sutrikimus (pvz., senyviems žmonėms, širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠK), diabetu, hipertenzija sergantiems pacientams), ir turi būti numatyta galimybė kontroliuoti elektrolitus.

Gauta pranešimų apie žarnos perforacijos atvejus, kai linaklotido buvo skiriama pacientams, kenčiantiems nuo sutrikimų, kurie gali būti siejami su lokaliu arba difuziniu žarnos sienelės silpnumu. Pacientai turi būti informuoti, kad reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia smarkus, nepraeinantis ar stiprėjantis pilvo skausmas; jeigu tokie simptomai pasireiškia, linaklotido vartojimas turi būti nutrauktas.

Linaklotidas nebuvo tirtas su pacientais, sergančiais lėtinėmis žarnyno uždegimo ligomis, pvz., Krono liga arba opinio kolitu, todėl šiems pacientams vartoti Constella nerekomenduojama.

Senyviems pacientams

Turima nedaug duomenų apie senyvus pacientus (žr. 5.1 skyrių). Dėl didesnės viduriavimo rizikos, nustatytos klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių), šiems pacientams būtina skirti specialų dėmesį ir atidžiai periodiškai įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Suvartojus rekomenduojamas klinikines dozes, linaklotido retai aptinkama plazmoje ir *in vitro* tyrimai parodė, kad jis nėra nei citochromo P450 fermentų sistemos substratas, nei inhibitorius ar induktorius, ir nesąveikauja su eile įprastų pernašos per ląstelės membraną (išėjimo ir įėjimo) nešiklių (žr. 5.2 skyrių).

Sąveikos su maistu klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji parodė, kad linaklotido, vartojant terapinėmis dozėmis, nebuvo aptinkama valgiusių arba nevalgiusių tiriamųjų plazmoje. Constella vartojant pavalgį, tuštinamasi buvo dažniau ir išmatos buvo skystesnės, taip pat pasitaikė daugiau virškinimo sistemos nepageidaujamų reiškinių, nei vaistinį preparatą vartojant nevalgį (žr. 5.1 skyrių). Kapsulę reikia vartoti 30 minučių prieš valgant (žr. 4.2 skyrių).

Vartojant kartu su protonų siurblio inhibitoriais, vidurius laisvinančiais vaistiniais preparatais arba nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVPNU), gali padidėti viduriavimo rizika. Constella vartojant su tokiais vaistiniais preparatais, reikia laikytis atsargumo.

Jei viduriavimas stiprus arba ilgalaikis, tai gali paveikti kitų per burną vartojamų vaistinių preparatų absorbciją. Gali sumažėti per burną vartojamų kontraceptikų veiksmingumas ir rekomenduojama taikyti papildomą kontracepcijos metodą, skirtą apsaugoti nuo galimo per burną taikomos kontracepcijos nepakankamumo (žr. informaciją apie per burną vartojamų kontraceptikų skyrimą). Reikia būti atsargiems skiriant žarnyne absorbuojamus siauro terapinio indekso vaistinius produktus, pvz., levotiroksiną, kadangi jų veiksmingumas gali sumažėti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie linaklotido vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Constella geriau nevartoti..

Žindymas

Išgėrus Constella, jis absorbuojamas minimaliai. Atlikus žindymo tik pienu tyrimą su septyniomis žindančiomis moterimis, kurios jau buvo gydomos linaklotidu, piene neaptikta nei linaklotido, nei jo aktyvaus metabolito. Todėl linaklotido poveikis žindomam naujagimiui nėra tikėtinas ir Constella gali būti vartojamas žindymo metu.

Linaklotido arba jo metabolito poveikis žindančių moterų pieno gamybai nebuvo tirtas.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad poveikio vyrų ar moterų vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Constella gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant kontroliuojamus klinikinius tyrimus, linaklotido buvo duodama vartoti per burną 1 166 DŽS-VU sergantiems pacientams. Iš šių pacientų 892 pacientai gavo rekomenduojamą 290 mikrogramų per parą linaklotido dozę. Bendra ekspozicijos trukmė pagal klinikinės raidos planą viršijo 1 500 pacientų metų. Dažniausia nepageidaujama reakcija gydant Constella buvo viduriavimas, dažniausiai mažo arba vidutinio intensyvumo, pasireiškęs mažiau kaip 20 % pacientų. Retais ir sunkesniais atvejais dėl to gali atsirasti dehidratacija, hipokalemija, bikarbonato sumažėjimas kraujyje, galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija.

Kitos dažnos nepageidaujamos reakcijos (>1 %) buvo pilvo skausmas, pilvo pūtimas ir dujų kaupimasis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, vartojant rekomenduojamą 290 mikrogramų per parą dozę buvo nustatytos šios nepageidaujamos reakcijos (1 lentelė), kurių atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, vartojant rekomenduojamą 290 mikrogramų dozę vieną kartą per parą

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Virusinis gastroenteritas			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Hipokalemija Dehidracija Sumažėjęs apetitas		
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos svaigimas			
Kraujagyslių sutrikimai			Ortostatinė hipotenzija		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Pilvo skausmas Dujų kaupimasis Pilvo pūtimas	Išmatų nelaikymas Skubus poreikis tuštintis Kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies, įskaitant hemorojinį kraujavimą ir kraujavimą iš tiesiosios žarnos Pykinimas Vėmimas	Virškinimo trakto perforacija	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Urtikarija		Išbėrimas
Tyrimai				Bikarbonat o sumažėjimas kraujyje	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Viduriavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija ir ji atitinka veikliosios medžiagos farmakologinį veikimą. Klinikinių tyrimų metu 2 % gydytų pacientų patyrė stiprų viduriavimą, o 5 % pacientų nutraukė gydymą dėl viduriavimo.

Didžioji dalis viduriavimo atvejų buvo maža (43 %) arba vidutinio (47 %) intensyvumo ir 2 % gydytų pacientų patyrė stiprų viduriavimą. Maždaug pusė viduriavimo epizodų prasidėjo per pirmąją gydymo savaitę.

Maždaug trečdaliui pacientų viduriavimas praėjo per savaitę, tačiau 80 pacientų (50 %) patyrė ilgiau kaip 28 dienas trukusį viduriavimą (tai sudarė 9,9 % visų linaklotidu gydytų pacientų).

Klinikinių tyrimų metu penki procentai pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl viduriavimo.

Pacientų viduriavimas, dėl kurio jie nutraukė dalyvavimą tyrime, praėjo per keletą parų nuo gydymo nutraukimo.

Senyvo amžiaus (>65 metų), hipertenzija ir diabetu sergantiems pacientams viduriavimas pasireiškė dažniau, lyginant su visa klinikiniuose tyrimuose dalyvavusia DŽS-VU populiacija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimas gali pasireikšti simptomais, atsirandančiais dėl per stipraus žinomo vaistinio preparato farmakodinaminio poveikio, daugiausia viduriavimu. Atliekant tyrimą su sveikais savanoriais, kuriems buvo duodama viena 2 897 mikrogramų dozė (10 kartų viršijanti rekomenduojamą terapinę dozę), saugumo rezultatai šiems tiriamiesiems buvo tokie patys kaip visai populiacijai, o dažniausiai pasitaikęs nepageidaujamas reiškinys buvo viduriavimas.

Jei būtų perdozuota, pacientą reikia gydyti pagal simptomus ir, jeigu būtina, pradėti taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo vidurių užkietėjimo, kiti vaistai nuo vidurių užkietėjimo, ATC kodas – A06AX04.

Veikimo mechanizmas

Linaklotidas yra guanilato ciklazės-C receptorių antagonistas (*angl. Guanylate Cyclase-C receptor agonist, GCCA*), kuriam būdingas visceralinį skausmą malšinantis ir sekrecinis aktyvumas.

Linaklotidas yra 14 amino rūgščių sintetinis peptidas, struktūriškai panašus į endogeninių guanilino peptidų grupės junginius. Tiek linaklotidas, tiek jo aktyvusis metabolitas jungiasi su GC-C receptoriumi ant žarnų spindžio epitelio paviršiaus. Nustatyta, kad linaklotidas dėl savo poveikio GC-C malšina vidurių skausmą ir greitina maisto slinkimą virškinamuoju traktu gyvūnų modeliuose bei maisto slinkimą žmogaus gaubtinėje žarnoje. Dėl GC-C suaktyvinimo padidėja ciklinio guanozinmonofosfato (cGMP) koncentracija tiek ląstelėse, tiek už jų ribų. Ne ląstelėse esantis cGMP mažina skausmą perduodančių skaidulų aktyvumą, todėl gyvūnų modeliuose sumažėja vidurių skausmas. Ląstelėse esantis cGMP sukelia chlorido ir bikarbonato išskyrimą į žarnų spindį, kadangi aktyvuoja cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorių (CFTR), todėl padaugėja žarnų skysčio ir paspartėja maisto slinkimas.

Farmakodinaminis poveikis

Kryžminiame sąveikos su maistu tyrime 18 sveikų tiriamųjų vartojo Constella 290 mikrogramų dozę 7 paras tiek būdami nevalgę, tiek pavalgę. Pavartojus Constella iškart po riebių pusryčių, tuštinimasis buvo dažnesnis ir išmatos buvo skystesnės, taip pat buvo daugiau virškinimo sistemos nepageidaujamų reiškinių, palyginti su vartojimu nevalgčius.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Linaklotido veiksmingumas buvo nustatytas dviem randomizuotais, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais 3 fazės klinikiniais DŽS-VU sergančių pacientų tyrimais. Viename klinikiniame tyrime (1 tyrimas) 804 pacientai buvo gydyti 26 savaites vieną kartą per parą duodant 290 mikrogramų Constella arba placebo. Antrame klinikiniame tyrime (2 tyrimas) 800 pacientų buvo gydyti 12 savaičių ir po to vėl randomizuoti papildomam 4 savaičių gydymo laikotarpiui. Per 2 savaičių tyrimo pradžios prieš gydymą laikotarpį pacientų pilvo skausmo vidutinis balas buvo 5,6 (skalėje nuo 0 iki 10), vidutiniškai 2,2 % parų be pilvo skausmo, vidutinis vidurių pūtimo balas 6,6 (skalėje nuo 0 iki 10) ir vidutiniškai 1,8 spontaniško tuštinimosi (*angl. spontaneous bowel movements SBM*) per savaitę.

3 fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų populiacijos charakteristikos: amžiaus vidurkis – 43,9 metų [intervalas – 18–87 metai, 5,3 % ≥ 65 metų], 90,1 % moterų. Visi pacientai atitiko DŽS-VU Romos II kriterijus, o jų rodikliai dviejų savaičių trukmės tyrimo pradžios laikotarpiu turėjo būti tokie: ≥ 3 balų vidutinis pilvo skausmo balas pagal skalę nuo 0 iki 10 (kriterijai, atitinkantys nuo vidutinio iki sunkaus DŽS-VU populiaciją), <3 visiški spontaniški išsistuštinimai ir ≤ 5 SBM per savaitę.

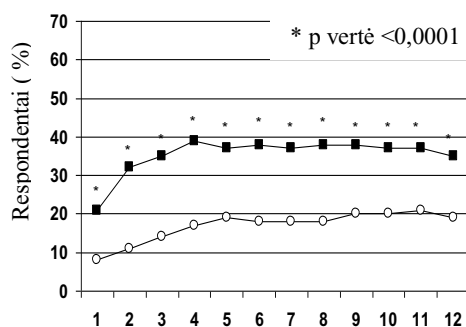
Abiejų klinikinių tyrimų bendros pagrindinės vertinamosios baigtys buvo pacientų skaičius, kuriems po 12 savaičių DŽS palengvėjo, ir pacientų skaičius, kuriems po 12 savaičių sumažėjo pilvo skausmas / diskomfortas. Pacientu, kuriam DŽS palengvėjo, buvo laikomas pacientas, kuriam žymiai palengvėjo arba visiškai dingo DŽS bent 50 % gydymo laikotarpio; pacientu, kuriam sumažėjo pilvo skausmas / diskomfortas, buvo laikomas pacientas, kuriam skausmas / diskomfortas sumažėjo 30 % ar daugiau bent 50 % gydymo laikotarpio.

1 tyrimas rodo, kad, praėjus 12 savaičių, DŽS palengvėjo 39 % linaklotidu gydytų pacientų, palyginti su 17 % placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$) ir pilvo skausmas / diskomfortas sumažėjo 54 % linaklotidu gydytų pacientų, palyginti su 39 % placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$). 2 tyrimas rodo, kad DŽS palengvėjo 37 % linaklotidu gydytų pacientų, palyginti su 19 % placebo vartojusių pacientų ($p < 0,0001$) ir pilvo skausmas / diskomfortas sumažėjo 55 % linaklotidu gydytų pacientų, palyginti su 42 % placebo vartojusių pacientų ($p = 0,0002$).

1 tyrimas rodo, kad praėjus 26 savaitėms, 37 % ir 54 % linaklotidu gydytų pacientų, palyginti su 17 % ir 36 % placebo vartojusių pacientų, atitinkamai palengvėjo DŽS ($p < 0,0001$) ir sumažėjo pilvo skausmas / diskomfortas ($p < 0,0001$).

Abiejuose tyrimuose pagerėjimas nustatytas 1 savaitę ir išlaikė visą gydymo laikotarpį (1 ir 2 paveikslai). Įrodyta, kad linaklotidas nesukelia simptomų atsinaujinimo efekto, kai gydymas nutrauktas po 3 nuolatinio gydymo mėnesių.

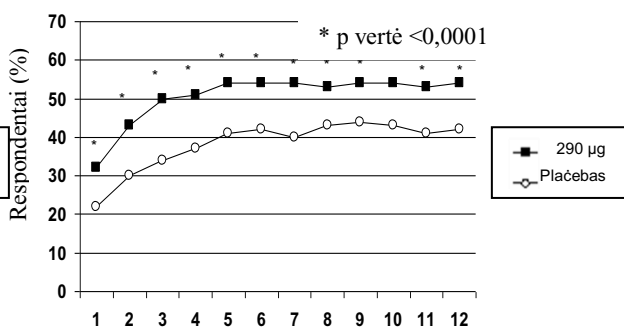
1 pav. DŽS sumažėjimo laipsnio respondentai



Tyrimo savaitė

Jungtiniai III fazės veiksmingumo klinikiniai tyrimai (1 ir 2) tyrimai
Stebėtų atvejų metodas (numatytų gydyti (angl. ITT) populiacija)

2 pav. Pilvo skausmo / diskomforto respondentai



Tyrimo savaitė

Jungtiniai III fazės veiksmingumo klinikiniai tyrimai (1 ir 2) tyrimai
Stebėtų atvejų metodas (numatytų (angl. ITT) gydyti populiacija)

Kaip matyti tolesnėje lentelėje, kiti DŽS-VU požymiai ir simptomai, įskaitant pilvo pūtimą, visišką spontanišką tuštinimąsi (angl. *complete spontaneous bowel movement CSBM*) dažnį, stanginimąsi, išmatų konsistenciją, linaklotidą vartojusiems pacientams pagerėjo, palyginti su vartojusiais placebo ($p < 0,0001$). Šis poveikis pasireiškė 1 savaitę ir išliko visą gydymo laikotarpį.

Linaklotido poveikis DŽS-VU simptomams per pirmąsias 12 gydymo savaitių jungtiniais 3 fazės veiksmingumo klinikinių tyrimų (1 ir 2 tyrimų) duomenimis.

Pagrindiniai antriniai veiksmingumo parametrai	Placebas (N = 797)			Linaklotidas (N = 805)			LS vidutinis skirtumas
	Tyrimo pradžia Vidurkis	12 savaitių Vidurkis	Pokytis nuo pradžios Vidurkis	Tyrimo pradžia Vidurkis	12 savaitių Vidurkis	Pokytis nuo pradžios Vidurkis	
Pilvo pūtimas (11 balų NRS)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM per savaitę	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Išmatų konsistencija (BSFS įvertis)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Stanginimasis (5 balų skalė)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

*p <0,0001, linaklotidas plg. su placebo. LS – mažiausias kvadratas (angl. *Least Square*)
CSBM – visiškas spontaniškas tuštinimasis

Gydymas linaklotidu taip pat žymiai pagerino įteisintus ir ligai būdingus gyvenimo kokybės rodiklius (DŽS-QoL; p <0,0001) ir EuroQoL (p = 0,001). Kliniškai reikšminga bendro DŽS-QoL reakcija (>14 balų skirtumas) stebėta 54 % linaklotidu gydytų pacientų, palyginti su 39 % vartojusiųjų placebo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Constella tyrimų su vienu ar daugiau funkcinį vidurių užkietėjimą patiriančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Paprastai linaklotidas beveik neaptinkamas plazmoje per burną suvartojus terapinę dozę, todėl standartinių farmakokinetinių parametrų apskaičiuoti neįmanoma.

Suvartojus vienkartinę iki 966 mikrogramų ir kartotines iki 290 mikrogramų linaklotido dozes, paties junginio ir aktyviojo metabolito (des-tirozino) kiekis plazmoje buvo mažesnis už tą, kurį įmanoma aptikti. Kai po 7 parų 290 mikrogramų per parą kurso 8 parą buvo suvartota 2 897 mikrogramų, linaklotido buvo aptikta tik 2 iš 18 tiriamųjų organizme, o koncentracija vos viršijo apatinę kiekio nustatymo ribą – 0,2 ng/ml (koncentracija buvo nuo 0,212 ng/ml iki 0,735 ng/ml). Dviejuose pagrindiniuose 3 fazės tyrimuose, kuriuose pacientams buvo duodama 290 mikrogramų linaklotido kartą per parą, praėjus maždaug 2 val. po pradinės linaklotido dozės, linaklotido buvo aptikta tik 2 iš 162 pacientų organizme (koncentracija buvo nuo 0,241 ng/ml iki 0,239 ng/ml), o praėjus 4 savaitėms po gydymo – nė vieno iš 162 pacientų organizme. Aktyviojo metabolito jokiau metu neaptikta nė vieno iš 162 pacientų organizme.

Pasiskirstymas

Kadangi suvartojus terapines dozes linaklotido retai aptinkama plazmoje, standartiniai pasiskirstymo tyrimai nebuvo atlikti. Tikėtina, kad linaklotidas sistemiškai nepasiskirsto arba pasiskirsto nežymiai.

Biotransformacija

Linaklotidas metabolizuojamas vietiškai virškinimo trakte į pagrindinį aktyvųjį metabolitą des-tiroziną. Tiek linaklotidas, tiek aktyvusis metabolitas des-tirozinas virškinimo trakte redukuojami ir fermentais suskaldomi į smulkesnius peptidus ir natūralias amino rūgštis.

In vitro buvo ištirtas galimas linaklotido ir jo aktyviojo pagrindinio metabolito MM-419447 slopinamasis poveikis žmogaus pernašos per membraną į išorę nešikliams BCRP, MRP2, MRP3 bei MRP4 ir žmogaus pernašos per membraną į vidų nešikliams OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1,

PEPT1 bei OCTN1. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad nė vienas kliniškai reikšmingų koncentracijų peptidas nėra tirtų įprastų pernašos per membraną (į išorę ir į vidų) nešiklių inhibitorius.

In vitro buvo ištirtas linaklotido ir jo metabolitų slopinamasis poveikis žarnų fermentams (CYP2C9 ir CYP3A4) ir kepenų fermentams (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4) arba kepenų fermentų (CYP1A2, 2B6 ir 3A4/5) indukcija. Šių tyrimų rezultatai parodė, kad linaklotidas ir metabolitas des-tirozinas nėra nei citochromo P450 fermentų sistemos inhibitoriai, nei induktoriai.

Eliminacija

Kai 18 sveikų savanorių po 7 parų 290 mikrogramų per parą kurso 8 parą per burną buvo suvartoję vienkartinę 2 897 mikrogramų linaklotido dozę, maždaug 3–5 % dozės buvo rasta išmatose, faktiškai visas kiekis – aktyviojo metabolito des-tirozino pavidalu.

Amžius ir lytis

Klinikinių tyrimų, skirtų amžiaus ir lyties įtakai linaklotido klinikinei farmakokinetikai nustatyti, neatlikta, kadangi jis beveik neaptinkamas plazmoje. Tikėtina, kad lytis dozei jokios įtakos nedaro. Su amžiumi susijusių informaciją žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyriuose.

Sutrikusi inkstų funkcija

Constella poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, netirtas. Linaklotidas retai aptinkamas plazmoje, todėl nesitikima, kad inkstų funkcijos sutrikimai galėtų paveikti paties junginio ar jo metabolito klirensą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Constella poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Linaklotidas retai aptinkamas plazmoje ir jo nemetabolizuoja kepenų citochromo P450 fermentai, todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimai galėtų paveikti paties vaisto ar jo metabolito metabolizmą ar klirensą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė 4–6 mPa/s, 2910 tipo pakaitalas
Kalcio chloridas dihidratas
Leucinas

Kapsulės apvalkalas

Titano dioksidas (E171)
Želatina
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Polietilenglikolis

Kapsulės rašalas

Šelakas
Propilenglikolis
Koncentruotas amoniako tirpalas
Kalio hidroksidas

Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto buteliuko su 28, 90 kapsulių ir sudėtinės pakuotės su 112 (4 dėžutės po 28 kapsules) kapsulių: 3 metai.

Neatidaryto buteliuko su 10 kapsulių: 2 metai.

Pirmą kartą atidarius: 18 savaičių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuke yra vienas ar keli sandarūs maišeliai su silikageliu, kad kapsulės nesudrėktų. Palikite maišelius buteliuke.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su atidarymą rodančia plomba ir vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, su vienu ar keliais sausiklio maišeliais su silikageliu.

Pakuotės dydžiai: 10, 28, arba 90 kapsulių ir sudėtinės pakuotės, kurių kiekvienoje yra 112 kapsulių (4 pakuotės po 28 kapsules).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/801/001

EU/1/12/801/002

EU/1/12/801/004

EU/1/12/801/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. lapkričio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. rugpjūčio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SU VIENU BUTELIUKU

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Constella 290 mikrogramų kietosios kapsulės
linaclotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 290 mikrogramų linaclotido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė.

10 kapsulių

28 kapsulės

90 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nenuryti sausiklio.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius vartoti ne ilgiau kaip 18 savaičių.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/801/001 10 kapsulių
EU/1/12/801/002 28 kapsulės
EU/1/12/801/004 90 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

constella 290 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SU 4 x 28 KAPSULIŲ BUTELIUKAIS (SUDĖTINĖ PAKUOTĖ) SU MĖLYNUOJU LANGELIU

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Constella 290 mikrogramų kietosios kapsulės
linaclotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 290 mikrogramų linaclotido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė.

Sudėtinė pakuotė: 112 kapsulių (4 pakuotės po 28 kapsules)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nenuryti sausiklio.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius suvartoti per 18 savaičių.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/801/005 Sudėtinė pakuotė: 112 (4 buteliukai po 28) kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

constella 290 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ DĖŽUTĖ SU VIENU 28 KAPSULIŲ BUTELIUKU (SUDĖTINĖ PAKUOTĖ)****BE MĖLYNOJO Langelio****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Constella 290 mikrogramų kietosios kapsulės
linaclotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 290 mikrogramų linaclotido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė.

28 kapsulės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nenuryti sausiklio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Atidarius vartoti ne ilgiau kaip 18 savaičių.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/801/005 Sudėtinė pakuotė: 112 kapsulių (4 pakuotės po 28 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

constella 290 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Constella 290 mikrogramų kietosios kapsulės
linaclotidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 290 mikrogramų linaklotido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė.

10 kapsulių

28 kapsulės

90 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius suvartoti per 18 savaičių.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie (logotipas)

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/801/001 10 kapsulių

EU/1/12/801/002 28 kapsulės

EU/1/12/801/004 90 kapsulių

EU/1/12/801/005 Sudėtinė pakuotė: 112 kapsulių (4 buteliukai po 28 kapsules)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Constella 290 mikrogramų kietosios kapsulės linaklotidas (*linaclotidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Constella ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Constella
3. Kaip vartoti Constella
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Constella
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Constella ir kam jis vartojamas

Kam vartojamas Constella

Constella sudėtyje yra veikliosios medžiagos linaklotido. Jis vartojamas simptominiam vidutinio ar sunkaus suaugusiųjų dirgliosios žarnos sindromo (dažnai vadinamo tiesiog DŽS) su vidurių užkietėjimu gydymui.

DŽS yra paplitęs vidurių negalavimas. Pagrindiniai DŽS su vidurių užkietėjimu simptomai:

- skrandžio ar pilvo skausmas;
- pilvo pūtimas;
- nedažnos, kietos, negausios ar granulių pavidalo išmatos.

Šie simptomai įvairiems žmonėms gali skirtis.

Kaip veikia Constella

Constella veikia pačiame Jūsų virškinimo trakte, malšindamas skausmą ir pūtimą ir padeda atkurti įprastą žarnyno veiklą. Jis neabsorbuojamas organizme, bet prisijungia prie žarnų paviršiuje esančių receptorių, vadinamų guanilato ciklaze C. Prisijungęs prie šių receptorių jis blokuoja skausmo pojūtį ir leidžia skysčiams iš kūno patekti į žarnyną, tokiu būdu praskiedžiamos išmatos ir padažnindamas tuštinimasis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Constella

Constella vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija linaklotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs ar gydytojas žinote, kad Jūsų skrandyje ar žarnose yra kamščių.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydytojas paskyrė Jums šį vaistą atmetęs kitų ligų galimybę, ypač susijusių su žarnomis, ir padaręs išvadą, kad kenčiate nuo DŽS su vidurių užkietėjimu. Kadangi šių kitų ligų simptomai gali būti tokie patys, kaip DŽS, svarbu, kad nedelsdami pranešumėte gydytojui apie bet kokius simptomų ar jų nereguliarumo pokyčius.

Jeigu patiriate stiprų arba ilgalaikį viduriavimą (dažnai tuštinatės skystomis išmatomis 7 paras ar ilgiau), nutraukite Constella vartojimą ir kreiptis į gydytoją (žr. 4 skyrių). Būtinai gerkite daug skysčių, kad papildytumėte viduriavimo metu prarastą vandenį ir elektrolitus, pvz., kalį.

Jeigu Jums ima reikštis stiprūs pilvo simptomai, kurie nepraeina ar sunkėja, nutraukite Constella vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes šie simptomai gali reikšti, kad žarnos sienelėje formuojasi skylė (virškinimo trakto perforacija). Žr. 4 skyrių.

Jei kraujuojate iš žarnyno arba tiesiosios žarnos, kreipkitės į gydytoją.

Būkite ypač atsargūs, jei esate vyresni kaip 65 metų, nes yra didesnė viduriavimo rizika.

Taip pat būkite ypač atsargūs, jei sunkiai ar ilgą laiką viduriuojate ir yra papildomų ligų, tokių, kaip aukštas kraujospūdis, anksčiau persirgta širdies ir kraujagyslių liga (pvz., esatę patyrę širdies priepuolių) ar diabetas.

Kreipkitės į gydytoją, jei kenčiate nuo uždegiminių žarnyno ligų, pvz., Krono ligos arba opinio kolito, nes šiems pacientams vartoti Constella nerekomenduojama.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, kadangi Constella saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje nenustatytas.

Kiti vaistai ir Constella

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Kai kurie vaistai gali būti ne tokie veiksmingi, jei patiriate sunkų ar ilgalaikį viduriavimą, pvz.:
 - Per burną vartojami kontraceptikai. Jei smarkiai viduriuojate, kontraceptinės tabletės gali tinkamai neveikti, todėl rekomenduojama naudoti papildomą kontracepcijos būdą. Žr. jūsų vartojamų kontraceptinių tablečių pakuotės lapelyje pateiktas instrukcijas.
 - Vaistai, kuriuos būtina atidžiai ir tiksliai dozuoti, pvz., levotiroksinas (hormonas, skirtas susilpnėjusiai skydliaukės funkcijai gydyti).
- Kai kurie kartu su linaklotidu vartojami vaistai gali didinti viduriavimo riziką:
 - Vaistai, skirti skrandžio opų gydymui ar per didelės skrandžio rūgšties gamybos mažinimui, vadinami protonų siurblio inhibitoriais.
 - Skausmui ir uždegimui slopinti vartojami vaistai, vadinami nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU).
 - Vidurius laisvinantys vaistai.

Constella vartojimas su maistu

Constella sukelia dažnesnį tuštinimąsi ir viduriavimą (skystesnes išmatas), kai vartojamas su maistu, nei vartojamas nevalgius (žr. 3 skyrių).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Turima mažai informacijos apie Constella poveikį nėščiosioms ir žindyvėms.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nevartokite šio vaisto, nebent Jūsų gydytojas pataria tai daryti.

Atlikus žindymo tik pienu tyrimą su septyniomis žindančiomis moterimis, kurios jau buvo gydomos linaklotidu, piene neaptikta nei linaklotido, nei jo aktyvaus metabolito. Todėl linaklotido poveikis žindomam naujagimiui nėra tikėtinas ir Constella gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Constella neveikia gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Constella

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena kapsulė (t. y. 290 mikrogramų linaklotido) gerti vieną kartą per parą. Kapsulę reikia vartoti bent 30 minučių prieš valgant.

Jei **po 4 gydymo savaitių** simptomų nesumažėjo, kreipkitės į gydytoją.

Ką daryti pavartojus per didelę Constella dozę?

Labiausiai tikėtinas poveikis pavartojus per daug Constella yra viduriavimas. Jei pavartojote per daug šio vaisto, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Constella

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Tiesiog suvartokite kitą dozę numatytu laiku ir tęskite kaip įprasta.

Nustojus vartoti Constella

Prieš nutraukiant gydymą, geriausia pasitarti su gydytoju. Tačiau Constella vartojimą galima saugiai nutraukti bet kada.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas.

Viduriavimas paprastai būna trumpalaikis, tačiau, jeigu patiriate stiprų arba ilgalaikį viduriavimą (dažnai tuštinatės skystomis išmatomis 7 paras ar ilgiau) ir jaučiatės apsvaigę, Jums sukasi galva ar alpstate, nutraukite Constella vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- skrandžio ar pilvo skausmas;
- pilvo išpūtimas;
- gausus dujų išėjimas;
- skrandžio gripas (virusinis gastroenteritas);
- apsvaigimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- tuštinimosi nekontroliavimas (išmatų nelaikymas);
- vartymas tuštintis;

- apsvaigimas staigiai atsistojus;
- dehidratacija;
- mažas kalio kiekis kraujyje;
- sumažėjęs apetitas;
- kraujavimas iš tiesiosios žarnos;
- kraujavimas iš žarnyno arba tiesiosios žarnos, įskaitant hemorojinį kraujavimą;
- pykinimas;
- vėmimas;
- dilgėlinė (urtikarija).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- bikarbonato sumažėjimas kraujyje;
- kiaurymės formavimasis žarnos sienelėje (virškinimo trakto perforacija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Constella

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Atidarius buteliuką kapsules reikia vartoti ne ilgiau kaip 18 savaičių.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Įspėjimas. Buteliuke yra vienas ar keli sandarūs maišeliai su silikageliu, kad kapsulės nesudrėktų. Palikite maišelius buteliuke. Nenurykite jų.

Pastebėjus, kad buteliukas pažeistas ar yra kokių nors kapsulių išvaizdos pokyčių, vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Constella sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra linaklotidas. Kiekvienoje kapsulėje yra 290 mikrogramų linaklotido.
- Pagalbinės medžiagos:

Kapsulės sudėtis: mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, kalcio chloridas dihidratas ir leucinas.

Kapsulės apvalkalas: raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), želatina ir polietilenglikolis.

Kapsulės rašalas: šelakas, propilenglikolis, koncentruotas amoniako tirpalas, kalio hidroksidas, titano dioksidas (E171) ir juodasis geležies oksidas (E172).

Constella išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kapsulės yra nuo baltos iki balkšvai oranžinės spalvos, matinės kietosios kapsulės, ant kurių pilku rašalu užrašyta „290“.

Jos sudėtos į baltą didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuką su atidarymą rodančia plomba ir vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu, su vienu ar keliais sausiklio maišeliais su silikageliu.

Constella parduodamas pakuotėmis po 10, 28 arba 90 kapsulių ir sudėtinėmis 112 kapsulių pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra 4 dėžutės po 28 kapsules. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Nederland

AbbVie B.V.

Tel.: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel.: +49 (0) 611 / 1720-0

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

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Jeigu norite išklaustyti šio lapelio arba gauti jo kopiją **Brailio raštu, dideliu šriftu arba garso įrašą**, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.