

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Constella 290 mikrogramu cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 290 mikrogramus linaklotīda (*linaclotidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Baltas līdz dzeltenbalti oranžas krāsas necaurspīdīga kapsula (18 mm x 6,35 mm) ar pelēkas tintes uzrakstu „290”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Constella ir paredzēta simptomātiskai vidēji smaga līdz smaga kairinātu zarnu sindroma ar aizcietējumiem (KZS-A) ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena kapsula (290 mikrogrami) vienu reizi dienā.

Ārstiem periodiski jāizvērtē terapijas turpināšanas nepieciešamība. Linaklotīda efektivitāte tika noteikta dubultmaskētos placebo kontrolētos pētījumos ar ilgumu līdz 6 mēnešiem. Ja pacienti nav novērojuši simptomu pavājināšanos pēc 4 ārstēšanas nedēļām, ir jāveic atkārtota pacienta izmeklēšana un atkārtoti jāapsver ieguvumi pacientam no ārstēšanas turpināšanas un riski.

Īpašas populācijas

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Kaut arī gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama, ārstēšana rūpīgi jāuzrauga un periodiski jāpārvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Constella drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Constella nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Kapsula jālieto vismaz 30 minūtes pirms ēšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar zināmu vai varbūtēju mehānisku kuņģa-zarnu trakta nosprostojumu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Constella jālieto pēc organisku slimību izslēgšanas un vidēji smaga līdz smaga KZS-A diagnozes (skatīt 5.1. apakšpunktu) noteikšanas.

Pacientiem jābūt informētiem par iespējamu caureju un apakšējās kuņģa-zarnu trakta daļas asiņošanu ārstēšanas laikā. Viņiem jānorāda, ka smagas vai ilgstošas caurejas vai apakšējās kuņģa-zarnu trakta daļas asiņošanas gadījumā viņiem tas jāizstāsta ārstam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja rodas ilgstoša (piemēram, ilgāka par 1 nedēļu) vai smaga caureja, jāapsver iespēja īslaicīgi pārtraukt linaklotīda lietošanu līdz caurejas pārtraukšanās laikam un jāmeklē medicīniskā palīdzība. Papildu piesardzība jāievēro pacientiem, kam viegli rodas ūdens vai elektrolītu līdzsvara traucējumi (piemēram, gados vecāki cilvēki, pacienti ar sirds un asinsvadu slimībām, cukura diabētu, hipertensiju), jāapsver elektrolītu kontrole.

Ir ziņots par zarnas perforācijas gadījumiem pēc linaklotīda lietošanas pacientiem ar stāvokļiem, kas var būt saistīti ar lokalizētu vai difūzu zarnu sienīņu vājumu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja ir spēcīgas, pastāvīgas vai pieaugošas sāpes vēderā; ja šādi simptomi parādās, linaklotīda lietošana ir jāpārtrauc.

Linaklotīda lietošana nav pētīta pacientiem ar hroniskām iekaisīgām zarnu trakta slimībām, piemēram, Krona slimību un čūlaino kolītu; tāpēc šiem pacientiem Constella lietošana nav ieteicama.

Gados vecāki pacienti

Dati attiecībā uz vecākiem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā pastāv augstāks caurejas risks, kas tika novērots klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu), šiem pacientiem jāpievērš īpaša uzmanība un rūpīgi un periodiski jāizvērtē ārstēšanas ieguvumu-riska attiecība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Linaklotīds pēc ieteicamo klīnisko devu lietošanas plazmā ir reti nosakāms; *in vitro* pētījumos konstatēts, ka linaklotīds nav ne citohroma P450 enzīmu sistēmas substrāts, ne inhibitors/induktors un tam nav mijiedarbības ar virkni izplatītu izplūdes un iekļūdes transportvielu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā pētījumā par mijiedarbību ar uzturu, kurā piedalījās veseli cilvēki, pierādīts, ka terapeitiskās devās linaklotīds plazmā nav nosakāms ne pēc ēšanas, ne tukšā dūšā. Ja Constella lietoja pēc ēšanas, vēdera izeja bija biežāka un mīkstāka, kā arī bija vairāk kuņģa-zarnu trakta blakusparādību, nekā tad, ja šīs zāles lietoja tukšā dūšā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kapsulu jāiedzer 30 minūtes pirms ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar protonu sūkņa inhibitoriem, caurejas līdzekļiem vai NPL var palielināt caurejas iespējamību. Ja šādas zāles lieto kopā ar Constella, jāievēro piesardzība.

Smaga vai ilgstoša caureja var ietekmēt citu iekšķīgi lietojamu zāļu uzsūkšanos. Perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta un ir ieteicams izmantot papildus kontracepcijas metodi, lai novērstu iespējamu neveiksmīgu perorālo kontracepciju (skatīt perorālās kontracepcijas līdzekļa zāļu aprakstu). Ir jāievēro piesardzība, izrakstot zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas uzsūcas zarnu traktā, piemēram, levotiroksīnu, jo to efektivitāte var būt samazināta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par linaklotīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Constella lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pēc iekšķīgas lietošanas Constella uzsūcas minimāli. Laktācijas pētījumā septiņām sievietēm, kuras bērnu baroja tikai ar mātes pienu un kuras ārstnieciskā nolūkā jau lietoja linaklotīdu, pienā nekonstatēja ne linaklotīdu, ne tā aktīvo metabolītu. Tāpēc nav paredzams, ka, barojot ar krūti, zīdains tiks pakļauts linaklotīda iedarbībai, un Constella var lietot barošanas ar krūti periodā.

Linaklotīda vai tā metabolīta ietekme uz piena veidošanos sievietēm, kas bērnu baro ar krūti, nav pētīta.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem rāda, ka ietekmes uz tēviņu un mātišu fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Constella neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Linaklotīdu kontrolētos klīniskajos pētījumos iekšķīgi lietojuši 1 166 pacienti ar KZS-A. No tiem 892 pacienti saņēma ieteicamo linaklotīda devu – 290 mikrogramus dienā. Klīniskās attīstības plānā kopējā iedarbība pārsniedza 1 500 pacientgads. Visbiežāk ziņotā ar Constella terapiju saistītā nevēlamā blakusparādība bija caureja, galvenokārt viegla līdz vidēji smaga, ko novēroja nepilniem 20% pacientu. Retos un smagākos gadījumos tas - kā sekas - var novest pie dehidratācijas, hipokaliēmijas, bikarbonātu samazināšanās asinīs, reiboņu un ortostatiskas hipotensijas rašanās.

Citas bieži novērotās nevēlamās blakusparādības (> 1%) bija sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās un gāzu uzkrāšanās.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, lietojot ieteicamo devu – 290 mikrogramus dienā, ziņots (1. tabula) par norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, kuru biežums atbilst šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$), un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula: nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, lietojot ieteicamo devu 290 mikrogramus dienā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Vīrusu gastroenterīts			
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Hipokaliēmija Dehidrācija Samazināta apetīte		
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis			
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Ortostatiskā hipotensija		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Sāpes vēderā Gāzu uzkrāšanās Vēdera uzpūšanās	Fēču nesaturēšana Defekācijas neatliekamība Apakšējās kuņģa un zarnu trakta daļas asiņošana, tostarp hemoroīdu asiņošana un taisnās zarnas asiņošana Slikta dūša Vemšana	Kuņģa un zarnu trakta perforācija	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nātrene		Izsitumi
Izmeklējumi				Bikarbonātu samazināšanās asinīs	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja ir visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kas ir saistīta ar aktīvās vielas farmakoloģisko darbību. 2% no ārstētajiem pacientiem piedzīvoja smagus caurejas gadījumus un 5% pacientu klīniskajos pētījumos pārtrauca ārstēšanos caurejas dēļ.

Lielākoties novērotie caurejas gadījumi bija viegli (43%) līdz vidēji smagi (47%); tikai 2% ārstēto pacientu caureja bija smaga. Apmēram puse caurejas epizožu sākās ārstēšanas pirmajā nedēļā.

Aptuveni trešdaļai pacientu caureja izzuda septiņu dienu laikā, tomēr 80 pacientiem (50%) caurejas ilgums pārsniedza 28 dienas (9,9% no visiem pacientiem, kas tika ārstēti ar linaklotīdu).

Klīniskajos pētījumos caurejas dēļ ārstēšanu pārtrauca pieci procenti pacientu. Pacientiem, kam caurejas dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, caureja pārgāja dažas dienas pēc terapijas pārtraukšanas.

Gados vecāki (pēc 65 gadu vecuma) hipertensijas un cukura diabēta pacienti par caureju ziņoja biežāk nekā klīniskajos pētījumos iekļauto KZS-A pacientu grupā kopumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā var rasties simptomi, ko izraisa šo zāļu pārmērīga farmakodinamiska iedarbība, galvenokārt caureja. Pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, kas saņēma vienu 2 897 mikrogramu devu (ne vairāk par desmitkārtīgu ieteicamo terapeitisko devu), šiem cilvēkiem drošuma profils bija līdzīgs kā vispārējai pacientu grupai, visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija caureja.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un nepieciešamības gadījumā vēlamī balstterapijas pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles pret aizcietējumiem, citas zāles pret aizcietējumiem, ATĶ kods: A06AX04

Darbības mehānisms

Linaklotīds ir guanilātciklāzes-C (GC-C) receptoru agonists ar viscerālu sāpju remdējošu un sekretoru darbību.

Linaklotīds ir 14 aminoskābju sintētisks peptīds, kas ir strukturāli radniecīgs endogēno guanilīna peptīdu saimei. Gan linaklotīds, gan tā aktīvais metabolīts saistās ar GC-C receptoriem uz zarnu epitēlija lūmenālās virsmas. Darbojoties pie GC-C, linaklotīds uzrādījis spēju mazināt viscerālās sāpes un palielināt kuņģa-zarnu trakta satura tranzītu dzīvnieku modeļos un resnās zarnas satura tranzītu cilvēkiem. GC-C aktivēšana palielina cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMF) koncentrāciju gan ārpus šūnām, gan šūnās. Ārpus šūnām cGMF mazina sāpju šķiedru aktivitāti, tāpēc mazinās viscerālās sāpes dzīvnieku modeļos. Šūnās cGMP, aktivizējot cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatoru (CFTR), izraisa hlorīda un bikarbonāta jonu sekrēciju zarnu lūmenā, tādējādi palielinās šķidruma daudzums zarnās un paātrinās to satura tranzīts.

Farmakodinamiskā iedarbība

Krusteniskā pētījumā par mijiedarbību ar uzturu 18 veseli cilvēki 7 dienas saņēma 290 mikrogramus Constella gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Lietojot Constella tūlīt pēc brokastīm ar augstu tauku saturu, vēdera izeja bija biežāka un mīkstāka, kā arī bija vairāk kuņģa-zarnu trakta blakusparādību, nekā tad, ja šīs zāles lietoja tukšā dūšā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Linaklotīda efektivitāte tika noteikta divos nejaušinātos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar KZS-A. Vienā klīniskajā pētījumā (1. pētījums) 804 pacienti 26 nedēļas reizi dienā saņēma 290 mikrogramus Constella vai placebo. Otrā klīniskajā pētījumā (2. pētījums) 800 pacienti tika ārstēti 12 nedēļas un pēc tam atkārtoti randomizēti vēl 4 nedēļas ilgā ārstēšanas periodā. 2 nedēļas ilgajā pirmsārstēšanas sākumposmā pacientiem vidējais vēdera sāpju novērtējuma punktu skaits bija 5,6 (skalā 0–10) ar 2,2% dienu, kad sāpju vēderā nebija, vidējais vēdera uzpūšanās novērtējuma punktu skaits bija 6,6 (skalā 0–10) un vidēji 1,8 spontānas vēdera izejas (SVI)/nedēļā.

3. fāzes klīniskajos pētījumos iekļauto pacientu grupas raksturojums: vidējais vecums 43,9 gadi [vecuma diapazons 18–87 gadi, 5,3% ≥ 65 gadus veci], 90,1% bija sievietes. Visi pacienti atbilda „Rome II” kritērijiem par KZS-A un 2 nedēļu ilgajā sākumposmā viņu pēc novērtējuma punktu skalas 0–10 ziņotajam vidējam vēdera sāpju novērtējuma punktu skaitam bija jābūt ≥ 3 (kritērijs, kas atbilst

vidējai līdz smagai KZS populācijai), viņiem bija jābūt < 3 pilnīgām spontānām vēdera izejām un ≤ 5 SVI nedēļā.

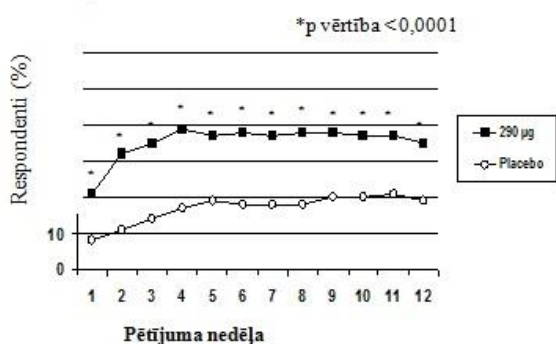
Divi primārie mērķa kritēriji abos klīniskajos pētījumos bija noteikt 12 nedēļu KZS atvieglējuma pakāpes respondentu daļu un 12 nedēļu vēdera sāpju/diskomforta respondentu daļu. KZS atvieglējuma pakāpes respondents bija pacients, kas pieredzēja ievērojamu vai pilnīgu atvieglējumu vismaz 50% no ārstēšanas perioda; vēdera sāpju/diskomforta respondents bija pacients, kam uzlabošanās bija 30% vai vairāk vismaz 50% no ārstēšanas perioda.

Pēc 12 nedēļu datiem 1. pētījums liecina, ka 39% pacientu, kas saņēma linaklotīdu, salīdzinot ar 17% pacientu, kas saņēma placebo, bija atbilde uz KZS atvieglējuma pakāpi ($p < 0,0001$) un 54% pacientu, kas saņēma linaklotīdu, salīdzinot ar 39% pacientu, kas saņēma placebo, bija atbilde uz vēdera sāpēm/diskomfortu ($p < 0,0001$). 2. pētījums liecina, ka 37% pacientu, kas saņēma linaklotīdu, salīdzinot ar 19% pacientu, kas saņēma placebo, bija atbilde uz KZS atvieglējuma pakāpi ($p < 0,0001$) un 55% pacientu, kas saņēma linaklotīdu, salīdzinot ar 42% pacientu, kas saņēma placebo, bija atbilde uz vēdera sāpēm/diskomfortu ($p = 0,0002$).

Pēc 26 nedēļu datiem 1. pētījums liecina, ka 37% un 54% pacientu, kas saņēma linaklotīdu, salīdzinot ar 17% un 36% pacientu, kas saņēma placebo, bija atbilde attiecīgi uz IBS atvieglējuma pakāpi ($p < 0,0001$) un vēdera sāpēm/diskomfortu ($p < 0,0001$).

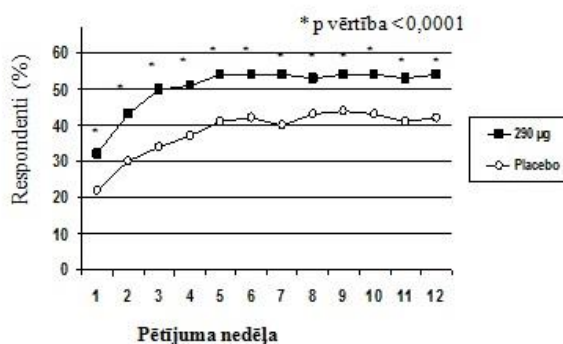
Šos uzlabojumus abos pētījumos novēroja 1. nedēļā, un tie saglabājās visu ārstēšanas laiku (1. un 2. attēls). Pierādīts, ka linaklotīds nerada zāļu atcelšanas fenomenu, ja ārstēšana pārtraukta pēc 3 mēnešu nepārtrauktas ārstēšanas.

1. att. KZS atvieglējuma pakāpes respondents



Apkopotie III fāzes efektivitātes klīnisko pētījumu dati
(1. un 2. pētījums)
OC pieeja (ITT pacientu grupa)

2. att. Vēdera sāpju/diskomforta respondents



Apkopotie III fāzes efektivitātes klīnisko pētījumu dati
(1. un 2. pētījums)
OC pieeja (ITT pacientu grupa)

Mazinājās arī citas KZS-A pazīmes un simptomi, tostarp vēdera uzpūšanās, pilnīgas spontānas vēdera izejas (PSVI) biežums, saspringums, izkārnījumu konsistence; uzlabojums ar linaklotīdu ārstētajiem pacientiem un placebo saņēmušajiem ($p < 0,0001$) salīdzināts nākamajā tabulā. Šo iedarbību sasniedza 1. nedēļā, un tā saglabājās visu ārstēšanas laiku.

Linaklotīda iedarbība uz KZS-A simptomiem pirmajās 12 ārstēšanas nedēļās atbilstīgi apkopotajiem 3. fāzes efektivitātes klīnisko pētījumu datiem (1. un 2. pētījums)

Galvenie sekundārie efektivitātes parametri	Placebo (N = 797)			Linaklotīds (N = 805)			LS vidējā atšķirība
	Sākumposma vidējais	12 nedēļu vidējais	Izmaiņas kopš sākumposma, vidējais	Sākumposma vidējais	12 nedēļu vidējais	Izmaiņas kopš sākumposma, vidējais	
Vēdera uzpūšanās (pēc 11 punktu NRS)	6,5	5,4	- 1,0	6,7	4,6	- 1,9	- 0,9*
PSVI/nedēļā	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Izkārnījumu konsistence (BSFS (<i>Bristol Stool Form Scale</i> – „Bristol” izkārnījumu veida skala) punktu skaits)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Saspringums (5 punktu kvalitatīva vērtējuma skala)	3,5	2,8	- 0,6	3,6	2,2	- 1,3	- 0,6*

*p < 0,0001, linaklotīds, salīdzinot ar placebo. LS: *least squares* – mazāko kvadrātu metode
PSVI: pilnīga spontāna vēdera izeja

Ārstēšana ar linaklotīdu būtiski uzlaboja arī apstiprinātos un slimībai specifiskos dzīves kvalitātes (*Quality of Life* – QoL) novērtējuma mērījumos iegūtos rezultātus (IBS-QoL; p < 0,0001) un EuroQoL (p = 0,001). Vispārējā IBS-QoL (> 14 punktu atšķirība) klīniski nozīmīga atbildes reakcija tika sasniegta 54% ar linaklotīdu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 39% pacientu, kas saņēma placebo.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt klīnisko pētījumu rezultātus Constella vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par funkcionāliem aizcietējumiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Kopumā pēc iekšķīgu terapeitisko devu lietošanas linaklotīds plazmā ir minimāli konstatējams, tāpēc standarta farmakokinētiskos parametrus nevar aprēķināt.

Pēc vienas linaklotīda devas, kas nepārsniedza 966 mikrogramus, un pēc vairākām linaklotīda devām, kas nepārsniedza 290 mikrogramus, sākotnējo savienojumu un to aktīvā metabolīta (destirozīna) koncentrācija plazmā nebija nosakāma. Kad pēc 7 dienu kursa pa 290 mikrogramiem/dienā 8. dienā pacienti saņēma 2 897 mikrogramus, linaklotīds bija nosakāms tikai 2 personām no 18, koncentrācija tikai nedaudz pārsniedza apakšējo kvantitatīvās noteikšanas robežvērtību 0,2 ng/ml (koncentrācija bija diapazonā 0,212–0,735 ng/ml). Abos pivotālajos 3. fāzes pētījumos, kuros pacienti saņēma 290 mikrogramus linaklotīda reizi dienā, linaklotīds tika noteikts tikai 2 no 162 pacientiem apmēram 2 stundas pēc sākotnējās linaklotīda devas (koncentrācija bija diapazonā 0,241–0,239 ng/ml), bet pēc 4 nedēļu ārstēšanas – nevienam no 162 pacientiem. Aktīvais metabolīts nevienam no 162 pacientiem nevienā brīdī netika konstatēts.

Izkliede

Tā kā linaklotīds pēc terapeitisko devu lietošanas plazmā ir reti nosakāms, standarta pētījumi par izkliedi nav veikti. Paredzams, ka linaklotīds sistēmiski neizplatās vai izplatās nenozīmīgā daudzumā.

Biotransformācija

Linaklotīds lokāli kuņģa-zarnu traktā metabolizējas par tā aktīvo primāro metabolītu – destirozīnu. Gan linaklotīds, gan aktīvais metabolīts destirozīns kuņģa un zarnu traktā reducējas un enzimatiski proteolizējas par mazākiem peptīdiem un dabiskām aminoskābēm.

Linaklotīda un tā aktīvā primārā metabolīta MM-419447 iespējamā nomācošā darbība uz cilvēka izplūdes transportvielām BCRP, MRP2, MRP3 un MRP4 un uz cilvēka ieplūdes transportvielām OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 un OCTN1 pētīta *in vitro*. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka, pētot klīniski nozīmīgā koncentrācijā, neviens peptīds nav izplatītu izplūdes un ieplūdes transportvielu inhibitors.

Linaklotīda un tā metabolītu spēja nomākt izplatītus zarnu enzīmus (CYP2C9 un CYP3A4) un aknu enzīmus (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4) vai inducēt aknu enzīmus (CYP1A2, 2B6 un 3A4/5) pētīta *in vitro*. Šo pētījumu rezultāti liecina, ka linaklotīds un tā metabolīts destirozīns nav citohroma P450 enzīmu sistēmas inhibitori vai induktori.

Eliminācija

Pēc 7 dienu kursa pa 290 mikrogramiem/dienā un pēc vienas 2 897 mikrogramus lielas linaklotīda devas saņemšanas iekšķīgi 8. dienā 18 veselīgiem brīvprātīgajiem apmēram 3–5% devas – aktīvā metabolīta destirozīna veidā – tika izvadīti ar fecēm.

Vecums un dzimums

Klīniskie pētījumi par vecuma un dzimuma ietekmi uz linaklotīda klīnisko farmakokinētiku nav veikti, jo plazmā tas ir reti nosakāms. Nav paredzams, ka dzimums ietekmētu devas. Ar vecumu saistīto informāciju, lūdzu, skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Constella nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Linaklotīds ir reti nosakāms plazmā, tāpēc nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi ietekmētu sākotnējā savienojuma vai tā metabolīta klīrensu.

Aknu darbības traucējumi

Constella nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Linaklotīds ir reti nosakāms plazmā un to nemetabolizē aknu citohroma P450 enzīmi, tāpēc nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi ietekmētu sākotnējo zāļu vai to metabolīta metabolismu vai klīrensu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Hipromeloze 4–6 mPa·s – aizvietošanas tips 2910

Kalcija hlorīda dihidrāts

Leicīns

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E171)

Želatīns

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Polietilēnglikols

Kapsulas tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Koncentrēts amonjaka šķīdums

Kālija hidroksīds

Titāna dioksīds (E171)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele ar 28, 90 kapsulām un multipaka ar 112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulām: 3 gadi.

Neatvērta pudele ar 10 kapsulām: 2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: 18 nedēļas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Pudelē ir viena vai vairākas noslēgtas kārbīņas ar silikagelu, lai kapsulas saglabātu sausas. Šīs kārbīņas jāatstāj pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar aizsargplēvīti un bērniem neatveramu vāciņu, kopā ar vienu vai vairākām desikanta kārbīņām, kas satur silikagelu.

Iepakojuma lielumi: 10, 28 vai 90 kapsulas un vairāku kastīšu iepakojumi ar 112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vācija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 26. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I) KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR VIENU PUDELI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Constella 290 mikrogramu cietās kapsulas
linaclohidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 290 mikrogramus linaklotīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula.
10 kapsulas
28 kapsulas
90 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nedrīkst norīt desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 18 nedēļu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

constella 290 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE AR 4 x 28 KAPSULU PUDELĒM (VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS)
AR „BLUE BOX”

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Constella 290 mikrogramu cietās kapsulas
linaclohidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 290 mikrogramus linaklotīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula.

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Nedrīkst norīt desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 18 nedēļu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/801/005 vairāku kastīšu iepakojums: 112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

constella 290 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KASTĪTE AR ATSEVIŠĶĀM 28 KAPSULU PUDELĒM (VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS)

BEZ „BLUE BOX”

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Constella 290 mikrogramu cietās kapsulas
linaclohidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 290 mikrogramus linaklotīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula.

28 kapsulas. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nav pārdodama atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Nedrīkst norīt desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 18 nedēļu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/801/005 vairāku kastīšu iepakojums: 112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

constella 290 µg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Constella 290 mikrogramu cietās kapsulas
linaclotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 290 mikrogramus linaklotīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula.

10 kapsulas

28 kapsulas

90 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 18 nedēļu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie (logo)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/801/001 10 kapsulas

EU/1/12/801/002 28 kapsulas

EU/1/12/801/004 90 kapsulas

EU/1/12/801/005 vairāku kastīšu iepakojums: 112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Constella 290 mikrogramu cietās kapsulas *linaclotidum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Constella un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Constella lietošanas
3. Kā lietot Constella
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Constella
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Constella un kādam nolūkam tās lieto

Kādam nolūkam lieto Constella

Constella satur aktīvo vielu linaclotīdu. To lieto vidēji smaga līdz smaga kairinātu zarnu sindroma (bieži saīsināti sauktu par „KZS”) ar aizcietējumiem simptomu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

KZS ir izplatīta zarnu slimība. Galvenie KZS ar aizcietējumiem simptomi:

- sāpes kuņģī vai vēderā;
- vēdera uzpūšanās sajūta;
- reta vēdera izeja ar cietiem, neliela izmēra vai spiru veida izkārnījumiem (fēcēm).

Dažādiem cilvēkiem šie simptomi var atšķirties.

Kā Constella darbojas

Constella iedarbojas lokāli zarnās, palīdzot Jums izjust mazāk sāpju un uzpūšanās sajūtas, kā arī atjauno normālu zarnu darbību. Tā neuzsūcas organismā, bet zarnu virsmā piesaistās receptoram, ko sauc par guanilātciklāzi C. Piesaistoties šim receptoram, tā bloķē sāpju sajūtu un ļauj šķidrums iekļūt no organisma zarnās, tādējādi padara zarnu saturu šķidrāku un veicina vēdera izeju.

2. Kas Jums jāzina pirms Constella lietošanas

Nelietojiet Constella šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret linaclotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jūs zināt vai Jūsu ārsts zina, ka Jums ir kuņģa vai zarnu nosprostojums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārsts Jums izrakstījis šīs zāles pēc citu, īpaši zarnu, slimību izslēgšanas, un secinot, ka ciešat no KZS ar aizcietējumiem. Tā kā citām slimībām var būt tādi paši simptomi kā KZS, ir svarīgi, lai Jūs nekavējoties ziņotu ārstam par simptomu izmaiņām vai neregularitāti.

Ja Jums rodas smaga vai ilgstoša caureja (bieža, ūdeņaina vēdera izeja vismaz 7 dienas), lūdzu, pārtrauciet lietot Constella un konsultējieties ar ārstu (skatīt 4. punktu). Noteikti dzeriet daudz šķidruma, lai atgūtu caurejas dēļ zaudēto ūdeni un elektrolītus, piemēram, kāliju.

Ja Jums ir izteikti simptomi vēderā, kas turpinās vai pastiprinās, pārtrauciet Constella lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo šie simptomi varētu liecināt, ka zarnas sienā veidojas caurums (perforācija kuņģa-zarnu traktā). Skatīt 4. punktu.

Konsultējieties ar ārstu, ja rodas asiņošana no resnās zarnas vai taisnās zarnas.

Pievērsiet īpašu uzmanību, ja esat vecāks par 65 gadiem, jo pastāv lielāks caurejas rašanās risks.

Pievērsiet arī īpašu uzmanību, ja Jums ir smaga vai ilgstoša caureja un papildus slimība, piemēram, augsts asinsspiediens, iepriekšējās sirds un asinsvadu slimības (piem., iepriekšējās sirdslēkmes) vai cukura diabēts.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir zarnu iekaisuma slimība, piemēram, Krona slimība vai čūlainais kolīts, jo Constella lietošana nav ieteicama šiem pacientiem.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo Constella lietošanas drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav pierādīta.

Citas zāles un Constella

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- Dažas zāles var neiedarboties efektīvi, ja Jums ir smaga vai ilgstoša caureja, piemēram:
 - perorālās kontracepcijas līdzekļi.Ja Jums ir smaga caureja, kontracepcijas tabletes var neiedarboties pareizi un tiek rekomendēts izmantot papildus kontracepcijas metodi. Skatīt norādījumus Jūsu lietoto kontracepcijas tablešu lietošanas instrukcijā.
 - Zāles, kam nepieciešama rūpīga un precīza dozēšana, piem., levotiroksīns (hormons, ko izmanto pavājinātas vairogdziedzera darbības ārstēšanā).
- Dažas zāles var paaugstināt caurejas risku, ja tiek lietotas kopā ar Constella, piemēram:
 - zāles kuņģa čūlas vai pārmērīgas kuņģa skābes ražošanas ārstēšanai, sauktas par protonu sūkņa inhibitoriem;
 - zāles sāpju un iekaisumu ārstēšanai, ko sauc par NPL;
 - caurejas līdzekļi.

Constella kopā ar uzturu

Constella izraisa biežāku vēdera izeju un caureju (šķidrākus izkārnījumus), ja to lieto kopā ar uzturu, nekā tad, ja to lieto tukšā dūšā (skatīt 3. punktu).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Informācija par Constella iedarbību, to lietojot grūtniecēm vai sievietēm, barojot bērnu ar krūti, ir ierobežota.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nelietojiet šīs zāles, ja vien ārsts nav ieteicis tās lietot.

Laktācijas pētījumā septiņām sievietēm, kuras bērnu baroja tikai ar mātes pienu un kuras ārstnieciskā nolūkā jau lietoja linaklotīdu, pienā nekonstatēja ne linaklotīdu, ne tā aktīvo metabolītu. Tāpēc nav

paredzams, ka, barojot ar krūti, zīdāinis tiks pakļauts linaklotīda iedarbībai, un Constella var lietot barošanas ar krūti periodā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Constella neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Constella

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena kapsula (t. i., 290 mikrogrami linaklotīda) iekšķīgi vienreiz dienā. Kapsula jālieto vismaz 30 minūtes pirms ēšanas.

Ja neesat novērojis simptomu pavājināšanos **pēc 4 nedēļu** ārstēšanās, Jums jāsaazinās ar ārstu.

Ja esat lietojis Constella vairāk nekā noteikts

Lietojot pārāk daudz Constella, visticamākā iedarbība ir caureja. Ja esat lietojis pārāk daudz šo zāļu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Constella

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā un turpiniet, kā ierasts.

Ja pārtraucat lietot Constella

Pirms ārstēšanas pārtraukšanas to ieteicams pārrunāt ar ārstu. Taču Constella terapiju var droši pārtraukt jebkurā laikā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas (var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- caureja.

Caureja parasti nav ilgstoša; taču, ja Jums rodas smaga vai ilgstoša caureja (bieža vai ūdeņaina vēdera izeja 7 vai vairāk dienas) un grūta sajūta, reibonis vai ģībonis, pārtrauciet lietot Constella un konsultējieties ar ārstu.

Biežas (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- sāpes kuņģī vai vēderā,
- vēdera uzpūšanās sajūta,
- gāzu veidošanās,
- vēdera gripa (vīrusu gastroenterīts),
- reibonis.

Retākas (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- nespēja kontrolēt vēdera izeju (fēču nesaturēšana),
- vēdera izejas neatliekamība,
- apreibums pēc straujas piecelšanās,
- dehidratācija,
- zems kālija līmenis Jūsu asinīs,
- samazināta apetīte,

- taisnās zarnas asiņošana,
- resnās vai taisnās zarnas asiņošana, tostarp hemoroīdu asiņošana,
- slikta dūša,
- vemšana,
- nātrene (*urticaria*).

Retas (var novērot mazāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- bikarbonātu līmeņa pazemināšanās Jūsu asinīs,
- cauruma veidošanās zarnas sienā (perforācija kuņģa-zarnu traktā).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- izsitumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Constella

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pudeles atvēršanas kapsulas jāizlieto 18 nedēļu laikā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

Uzmanību! Pudelē ir viena vai vairākas noslēgtas kārbīņas ar silikagelu, lai kapsulas saglabātu sausas. Šīs kārbīņas jāatstāj pudelē. Tās nedrīkst norīt.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādas pudeles bojājuma pazīmes vai izmaiņas kapsulu izskatā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Constella satur

- Aktīvā viela ir linaklotīds. Katra kapsula satur 290 mikrogramus linaklotīda.
- Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, kalcija hlorīda dihidrāts un leicīns.

Kapsulas apvalks: sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), želatīns un polietilēnglikols.

Kapsulas tinte: šellaka, propilēnglikols, koncentrēts amonjaka šķīdums, kālija hidroksīds, titāna dioksīds (E171) un melnais dzelzs oksīds (E172).

Constella ārējais izskats un iepakojums

Kapsulas ir baltas līdz dzeltenbalti oranžas krāsas necaurspīdīgas cietās kapsulas ar pelēkas tintes uzrakstu „290”.

Tās ir iepakotas baltā, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelē ar aizsargplēvēti un bērniem neatveramu uzskrūvējamu vāciņu, kopā ar vienu vai vairākām desikanta kārbīnām ar silikagelu.

Constella ir pieejama iepakojumos ar 10, 28vai 90 kapsulām un vairāku kastīšu iepakojumā ar 112 kapsulām, kas satur 4 kastītes, katrā ir 28 kapsulas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel. +372 6231011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru **Braila rakstā, palielinātā drukā vai audio formātā**, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.