

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Constella 290 mikrogramov trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bela do belkasta in oranžna neprozorna kapsula (18 mm x 6,35 mm) z oznako „290“ v sivem črnilu

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Constella je indicirano pri odraslih za simptomatsko zdravljenje zmerne do hudega sindroma razdražljivega črevesja z zaprtjem (IBS-C - irritable bowel syndrome with constipation).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena kapsula (290 mikrogramov) enkrat na dan.

Zdravniki morajo redno ocenjevati potrebo po nadaljevanju zdravljenja. Učinkovitost linaklotida je bila ugotovljena v dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, ki so trajale do 6 mesecev. Če se pri bolnikih v 4 tednih simptomi ne izboljšajo, jih je treba ponovno pregledati in razmisliti o koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Odmerka za bolnike z okvaro jeter ali ledvic ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Kljub temu, da odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno spreminjati, je treba zdravljenje skrbno spremljati in ga redno ponovno ocenjevati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Constella pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravila Constella se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Peroralna uporaba. Kapsulo je treba vzeti vsaj 30 minut pred obrokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z znano mehanično obstrukcijo prebavil ali s sumom nanjo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Constella uporabite po izključitvi organskih bolezni in po postavitvi diagnoze zmerne do hudega sindroma razdražljivega črevesja z zaprtjem (glejte poglavje 5.1).

Bolniki morajo vedeti, da se lahko med zdravljenjem pojavi driska in krvavenje iz spodnjih prebavil. Če se pojavi huda ali dolgotrajna driska ali krvavenje iz spodnjih prebavil, morajo o tem obvestiti zdravnika (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavi dolgotrajna (tj. več kot 1 teden) ali huda driska, mora bolnik poiskati zdravniški nasvet; v poštev pride začasna prekinitev jemanja linaklotida, dokler epizoda driske ni zaključena. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k motnjam ravnovesja vode ali elektrolitov (tj. starostniki, bolniki z boleznimi srca in ožilja, sladkorno boleznijo, hipertenzijo) morate razmisliti o nadzorovanju elektrolitov.

Pri bolnikih z boleznimi, ki so lahko povezane z lokalizirano ali razpršeno oslavitvijo črevesne stene, so poročali o primerih perforacije prebavil po uporabi linaklotida. Bolnikom je treba svetovati, da pri hudih, dolgotrajnih ali vedno hujših bolečinah v trebuhu nemudoma poiščejo zdravniško pomoč; če se pojavijo ti simptomi, je treba zdravljenje z linaklotidom prekiniti.

Linaklotida niso preučevali pri bolnikih s kroničnimi vnetnimi stanji prebavil, kot so Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, zato se uporaba zdravila Constella pri teh bolnikih ne priporoča.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih so podatki omejeni (glejte poglavje 5.1). Zaradi večjega tveganja za pojav driske, ki so ga opazili pri kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8), je treba tem bolnikom posvetiti posebno pozornost, skrbno in redno pa je treba ocenjevati tudi razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Po uporabi priporočenega kliničnega odmerka se linaklotid v plazmi redko zazna, študije *in vitro* pa so pokazale, da linaklotid ni niti substrat niti inhibitor/induktor encimskega sistema citokroma P450 in ne stopa v interakcijo z vrsto običajnih izločevalnih in privzemnih prenašalcev (glejte poglavje 5.2).

Klinična študija interakcije s hrano pri zdravih osebah je pokazala, da linaklotida pri terapevtskih odmerkih ni bilo mogoče zaznati v plazmi na poln želodec ali na tešče. Jemanje zdravila Constella na poln želodec je povzročilo pogostejše odvajanje in bolj mehko blato ter več gastrointestinalnih neželenih dogodkov kot pri jemanju na tešče (glejte poglavje 5.1). Kapsulo je treba vzeti vsaj 30 minut pred obrokom (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, odvajali ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko poveča tveganje za drisko. Pri sočasni uporabi zdravila Constella in tovrstnih zdravil je potrebna previdnost.

V primeru hude ali dolgotrajnejše driske se lahko pojavi vpliv na absorpcijo drugih peroralnih zdravil. Zmanjša se lahko učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev, zato priporočamo uporabo dodatne kontracepcijske metode za preprečitev morebitne neuspešnosti peroralne kontracepcije (glejte navodila za predpisovanje peroralnih kontracepcijskih sredstev). Pri predpisovanju zdravil, ki se absorbirajo v črevesje in imajo ozek terapevtski indeks, kot je levotiroksin, je potrebna previdnost, saj je lahko njihova učinkovitost zmanjšana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi linaklotida pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Constella bolje izogibati.

Dojenje

Zdravilo Constella se pri peroralni uporabi minimalno absorbira. V študiji, ki je vključevala sedem doječih mater, ki so dojenčke hranile izključno z lastnim mlekom in so se že zdravile z linaklotidom, v mleku niso odkrili linaklotida ali njegovih aktivnih presnovkov. Zato se smatra, da dojenček pri dojenju ni izpostavljen linaklotidu in da se zdravilo Constella lahko uporablja med dojenjem.

Učinki linaklotida ali njegovih presnovkov na proizvodnjo mleka pri doječih materah še niso raziskani.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost pri moških ali ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Constella nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Linaklotid so peroralno dajali 1166 bolnikom s sindromom razdražljivega črevesja z zaprtjem v kontroliranih kliničnih študijah. Od tega je 892 bolnikov prejelo linaklotid v priporočenem odmerku 290 mikrogramov na dan. Celokupna izpostavitve v načrtu kliničnega razvoja je presegala 1500 bolnikov-let. Najpogostejše poročani neželeni učinek, povezan z zdravljenjem z zdravilom Constella, je bila večinoma blaga do zmerna driska, ki se je pojavila pri manj kot 20 % bolnikov.. V redkih in hujših primerih lahko to povzroči dehidracijo, hipokaliemijo, znižane ravni hidrogenkarbonata v krvi, omotico in ortostatsko hipotenzijo.

Drugi pogosti neželeni učinki (> 1 %) so bili abdominalna bolečina, abdominalna distenzija in flatulenca.

Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

V kliničnih študijah in izkušnjah v obdobju trženja so ob uporabi priporočenega odmerka 290 mikrogramov na dan poročali o spodnjih neželenih učinkih (preglednica 1) z naslednjimi pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in iz izkušenj v obdobju trženja pri priporočenem odmerku 290 mikrogramov na dan

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznani
Infekcijske in parazitske bolezni		virusni gastroenteritis			
Presnovne in prehranske motnje			hipokaliemija, dehidracija, zmanjšan apetit		
Bolezni živčevja		omotica			
Žilne bolezni			ortostatska hipotenzija		
Bolezni prebavil	driska	abdominalna bolečina, flatulenca, abdominalna distenzija	fekalna inkontinenca, urgentna defekacija, krvavenje iz spodnjih prebavil, vključno s krvavenjem hemeroidov in iz danke, navzea, bruhanje	perforacija prebavil	
Bolezni kože in podkožja			koprivnica		izpuščaj
Preiskave				znižane ravni hidrogen karbonata v krvi	

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska je najpogostejši neželeni učinek in je v skladu s farmakološkim delovanjem učinkovine. V kliničnih študijah je 2 % zdravljenih bolnikov imelo hudo drisko, 5 % bolnikov pa je zaradi driske prekinilo zdravljenje.

Večina poročenih primerov driske je bila blagih (43 %) do zmernih (47 %); 2 % zdravljenih bolnikov je imelo hudo drisko. Približno polovica epizod driske se je začela v prvem tednu zdravljenja.

Driska je pri približno eni tretjini bolnikov izzvenela v sedmih dneh, vendar pa je imelo 80 bolnikov (50 %) drisko, ki je trajala več kot 28 dni (kar predstavlja 9,9 % vseh bolnikov, zdravljenih z linaklotidom).

Pri kliničnih preskušanjih je pet odstotkov bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi driske. Pri teh bolnikih je driska izzvenela nekaj dni po prekinitvi zdravljenja.

Starostniki (> 65 let), bolniki s povišanim krvnim tlakom in bolniki s sladkorno boleznijo, so pogosteje poročali o driski kot splošna populacija bolnikov s sindromom razdražljivega črevesja z zaprtjem, vključenih v klinična preskušanja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči simptome, ki so posledica ojačitve znanih farmakodinamičnih učinkov zdravila, predvsem drisko. V študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli en odmerek 2897 mikrogramov (do

10-kratnik priporočenega terapevtskega odmerka), je bil varnostni profil teh oseb skladen s profilom celotne zdravljene populacije, pri kateri so o driski poročali kot o najpogostejšem neželenem učinku.

Pri prevelikem odmerku je treba bolnike zdraviti simptomatično in uvesti podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti zaprtju, druga zdravila proti zaprtju, oznaka ATC: A06AX04

Mehanizem delovanja

Linaklotid je agonist receptorja gvanilat ciklaze-C (GC-C) z visceralnim analgetičnim in sekretornim delovanjem.

Linaklotid je sintetični peptid s 14 aminokislinami, ki so strukturno sorodne endogeni gvanilin peptidni družini. Linaklotid in njegov aktivni presnovek se vežeta na receptor GC-C na površini svetline črevesnega epitelijskega. Na živalskih modelih so dokazali, da delovanje linaklotida na GC-C zmanjša visceralne bolečine in poveča prehod skozi prebavila, pri ljudeh pa poveča prehod skozi debelo črevo. Aktiviranje GC-C povzroči povečanje zunajceličnih in znotrajceličnih koncentracij cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP). Zunajcelični cGMP zmanjša aktivnost bolečinskih vlaken, kar na živalskih modelih zmanjša visceralno bolečino. Znotrajcelični cGMP povzroči izločanje klorida in hidrogenkarbonata v črevesno svetlino z aktiviranjem transmembranskega regulatorja cistične fibroze (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), kar poveča količino črevesne tekočine in pospeši prehod.

Farmakodinamični učinki

Pri navzkrižni študiji interakcij s hrano so 18 zdravim osebam 7 dni dajali 290 mikrogramov zdravila Constella na poln želodec in na tešče. Jemanje zdravila Constella neposredno po zajtrku z visoko vsebnostjo maščob je povzročilo pogostejše odvajanje in redkejša blata ter več neželenih učinkov na črevesje, v primerjavi z jemanjem na tešče.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost linaklotida je bila ugotovljena v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah 3. faze pri bolnikih s sindromom razdražljivega črevesja z zaprtjem. V eni klinični študiji (študija 1) so 804 bolnike 26 tednov zdravili z zdravilom Constella v odmerku 290 mikrogramov ali s placebom enkrat na dan. V drugi klinični študiji (študija 2) so 800 bolnikov zdravili 12 tednov, nato pa so jih znova randomizirali za dodatno 4-tedensko obdobje zdravljenja. Med 2-tedenskim izhodiščnim obdobjem pred zdravljenjem so imeli bolniki povprečno oceno abdominalne bolečine 5,6 (lestvica 0-10) z 2,2 % dni brez abdominalne bolečine, povprečno oceno napihnjenosti 6,6 (lestvica 0-10) in povprečno 1,8 spontanah defekacij/teden.

Lastnosti populacije bolnikov, vključenih v klinična preskušanja 3. faze, so: povprečna starost 43,9 let [razpon 18-87 let s 5,3 % $\geq$ 65 let starosti], 90,1 % žensk. Vsi bolniki so ustrezali merilom Rome II za sindrom razdražljivega črevesja z zaprtjem in so morali imeti med 2-tedenskim izhodiščnim obdobjem povprečno oceno abdominalne bolečine $\geq$ 3 na numerični lestvici od 0 do 10 točk (kriterij, ki ustreza populaciji z zmernim do hudim simptomom razdražljivega črevesja), rezultat < 3 za popolno spontano defekacijo in ≤ 5 spontanah defekacij na teden.

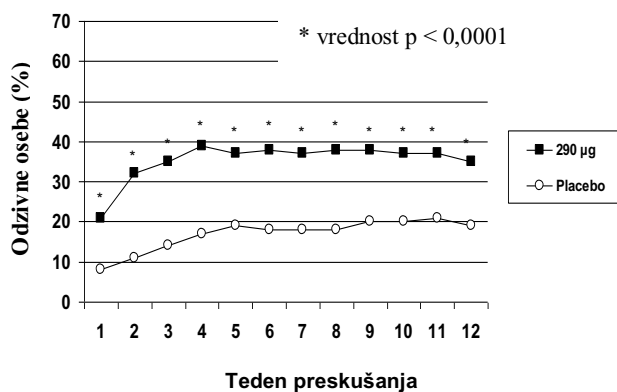
Sočasna primarna opazovana dogodka v obeh kliničnih raziskavah sta bili delež odzivnih oseb s stopnjo olajšanja sindroma razdražljivega črevesja (IBS) pri 12 tednih in delež odzivnih oseb z olajšanjem abdominalnih bolečin/neugodja pri 12 tednih. Odzivna oseba s stopnjo olajšanja sindroma razdražljivega črevesja pomeni bolnika z znatnim ali popolnim olajšanjem vsaj 50 odstotkov časa v obdobju zdravljenja, odzivna oseba z olajšanjem abdominalne bolečine/nelagodja pa je bil bolnik z vsaj 30-odstotnim izboljšanjem vsaj 50 odstotkov časa v obdobju zdravljenja.

Podatki za 12 tednov v študiji 1 so pokazali, da je bila stopnja odziva olajšanja sindroma razdražljivega črevesja dosežena pri 39 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi s 17 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p < 0,0001$), odziv olajšanja abdominalne bolečine/nelagodja pa pri 54 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom v primerjavi z 39 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p < 0,0001$). V študiji 2 je bila stopnja odziva olajšanja sindroma razdražljivega črevesja dosežena pri 37 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi z 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p < 0,0001$), odziv olajšanja abdominalne bolečine/nelagodja pa je doseglo 55 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi z 42 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p = 0,0002$).

Podatki za 26 tednov v študiji 1 so pokazali, da je odziv olajšanja sindroma razdražljivega črevesja doseglo 37 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi s 17 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p < 0,0001$), odziv olajšanja abdominalne bolečine/nelagodja pa je doseglo 54 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi s 36 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p < 0,0001$).

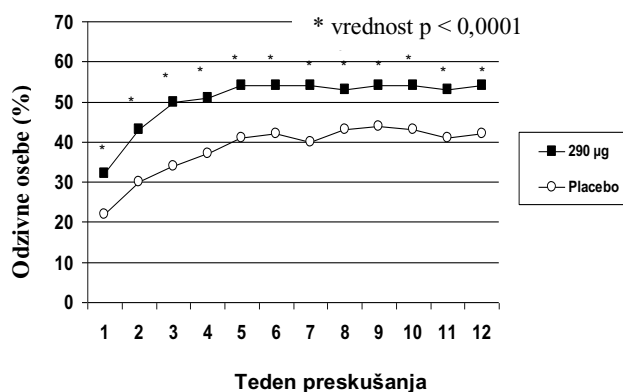
V obeh študijah so izboljšanje opazili že v prvem tednu, nato pa se je ohranilo v celotnem obdobju zdravljenja (1. in 2. slika). Pokazalo se je, da linaklotid ne povzroči povratnega učinka, ko so zdravljenje prekinili po 3-mesečnem neprekinjenem zdravljenju.

Sl. 1 Odzivne osebe s stopnjo olajšanja IBS



Zbrani podatki kliničnih študij učinkovitosti v 3. fazi (študija 1 in 2)
Pristop po ugotovljenih primerih (OC) (populacija, ki jo nameravajo zdraviti (ITT))

Sl. 2 Odzivne osebe z olajšanjem abdominalne bolečine/nelagodja



Zbrani podatki kliničnih študij učinkovitosti v 3. fazi (študija 1 in 2)
Pristop po ugotovljenih primerih (OC) (populacija, ki jo nameravajo zdraviti (ITT))

Drugi znaki in simptomi sindroma razdražljivega črevesja z zaprtjem, vključno z napenjanjem, pogostnostjo popolne spontane defekacije (CSBM – complete spontaneous bowel movement), naporom, konsistenco blata, so se izboljšali pri bolnikih, zdravljenih z linaklotidom v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$), kot je prikazano v spodnji tabeli. Ti učinki so se pokazali v 1. tednu in so se ohranili skozi celotno obdobje zdravljenja.

Učinki linaklotida na simptome sindroma razdražljivega črevesja z zaprtjem prvih 12 tednov zdravljenja v združenih študijah klinične učinkovitosti 3. faze (študiji 1 in 2).

Glavni parametri sekundarne učinkovitosti	placebo (n = 797)			linaklotid (n = 805)			Povprečna razlika LS
	Izhodišče povprečje	V 12. tednu povprečje	Sprememba od izhodišča povprečje	Izhodišče povprečje	V 12. tednu povprečje	Sprememba od izhodišča povprečje	
Napenjanje (11-točkovni NRS)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM/teden	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Konsistenca blata (rezultat BSFS)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Napor (5-točkovna običajna lestvica)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

*p < 0,0001, linaklotid v primerjavi s placebom. LS: najmanjši kvadrat CSBM: popolna spontana defekacija

Zdravljenje z linaklotidom je povzročilo tudi znatno izboljšanje validiranih in za bolezen specifičnih meril kakovosti življenja (IBS-QoL; p < 0,0001) in EuroQoL (p = 0,001). Klinično pomemben odziv celokupnega IBS-QoL (> 14 točk razlike) je bil dosežen pri 54 % bolnikov, zdravljenih z linaklotidom, v primerjavi z 39 % bolnikov, zdravljenih s placebom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Constella za eno ali več podskupin pediatrične populacije s funkcionalnim zaprtjem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Na splošno je linaklotid v plazmi po terapevtskem peroralnem odmerku minimalno zaznaven, zato standardnih farmakokinetičnih parametrov ni mogoče izračunati.

Po enkratnem odmerku do 966 mikrogramov in večkratnih odmerkih do 290 mikrogramov linaklotida v plazmi ni bilo zaznavnih ravni prvotne spojine ali aktivnega presnovka (des-tirozina). Po odmerku 2897 mikrogramov na 8. dan, ki je sledil 7-dnevni cikli uporabe 290 mikrogramov/dan, so linaklotid zaznali pri samo 2 od 18 oseb v koncentracijah, ki so malo nad mejo določljivosti, in je 0,2 ng/ml (koncentracije so bile v razponu od 0,212 do 0,735 ng/ml). V dveh ključnih študijah 3. faze, pri katerih so bolniki prejeli odmerek 290 mikrogramov linaklotida enkrat na dan, so linaklotid zaznali pri samo 2 od 162 bolnikov približno 2 uri po začetnem odmerku linaklotida (koncentracije so bile v razponu od 0,241 ng/ml do 0,239 ng/ml), in pri nobenem od 162 bolnikov po 4 tednih zdravljenja. Aktivnega presnovka ni bilo v nobeni časovni točki mogoče zaznati pri nobenem od 162 bolnikov.

Porazdelitev

Ker se linaklotid po uporabi terapevtskih odmerkov redko zazna v plazmi, standardnih študij porazdelitve niso izvajali. Pričakovati je, da je sistemska porazdelitev linaklotida neznatna ali da je ni.

Biotransformacija

Linaklotid se v prebavilih lokalno presnovi do svojega aktivnega primarnega presnovka, des-tirozina. Linaklotid in aktivni presnovek des-tirozin se v prebavilih reducirata in encimsko proteolizirata na manjše peptide in naravno prisotne aminokisliline.

Morebitna zaviralna aktivnost linaklotida in njegovega primarnega presnovka MM-419447 na izločevalne prenašalce pri človeku BCRP, MRP2, MRP3 in MRP4 privzemne prenašalce pri človeku OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 in OCTN1 je bila raziskana *in vitro*. Rezultati te študije so pokazali, da noben

od peptidov ne zavira splošnih izločevalnih in privzemnih prenašalcev, kar so preučili pri klinično relevantnih koncentracijah.

Učinek linaklotida in njegovih presnovkov pri zaviranju pogostih črevesnih encimov (CYP2C9 in CYP3A4) ter jetrnih encimov (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4) ali na indukcijo jetrnih encimov (CYP1A2, 2B6 in 3A4/5) so preučili *in vitro*. Rezultati teh študij so pokazali, da linaklotid in presnovek des-tirozin nista ne zaviralca ne induktorja encimskega sistema citokroma P450.

Izločanje

Po enem peroralnem odmerku 2897 mikrogramov na 8. dan po 7-dnevnem ciklu dajanja 290 mikrogramov/dan 18 zdravim prostovoljcem so v blatu zaznali približno 3 do 5 % odmerka, skoraj v celoti v obliki aktivnega presnovka des-tirozina.

Starost in spol

Kliničnih študij za ugotavljanje vpliva starosti in spola na klinično farmakokinetiko linaklotida niso izvedli, saj je v plazmi le redko zaznaven. Ni pričakovati, da bi spol vplival na odmerjanje. Za informacije, povezane s starostjo, glejte poglavja 4.2., 4.4. in 4.8.

Okvara ledvic

Zdravila Constella niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic. Linaklotid je v plazmi le redko zaznaven, zato ni pričakovati, da bi okvarjeno delovanje ledvic vplivalo na očistek prvotne spojine ali njenega presnovka.

Okvara jeter

Zdravila Constella niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter. Linaklotid je v plazmi le redko zaznaven, encimi jetrnega citokromskega sistema P450 pa ga ne presnavljajo, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na presnovo ali očistek prvotnega zdravila ali njegovega presnovka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
hipromeloza 4–6 mPa – substitucijski tip 2910
kalcijev klorid dihidrat
levcein

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
želatina
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
polietilenglikol

Črnilo kapsule

šelak
propilenglikol
koncentrirana raztopina amoniaka

kalijev hidroksid
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta plastenka, ki vsebuje 28 ali 90 kapsul, oziroma v skupnem pakiranju, ki vsebuje 112 kapsul (4 pakiranja po 28): 3 leta.

Zaprta plastenka, ki vsebuje 10 kapsul: 2 leta.

Po prvem odprtju: 18 tednov.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Platenka vsebuje eno ali več zatesnjenih vsebnikov s silikagelom, ki ohranja kapsule suhe. Vsebnike pustite v plastenki.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pečatom proti poseganju, z za otroke varno zaporko, skupaj z enim ali več vsebniki silikagela kot sredstva za sušenje.

Velikosti pakiranja: 10, 28 ali 90 kapsul ter skupna pakiranja s 112 (4 pakiranja po 28) kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/801/001

EU/1/12/801/002

EU/1/12/801/004

EU/1/12/801/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 28. avgust 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA Z ENO PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

Constella 290 mikrogramov trde kapsule
linaklotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula
10 kapsul
28 kapsul
90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

constella 290 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ZUNANJA ŠKATLA S 4 PLASTENKAMI S PO 28 KAPSULAMI (SKUPNO PAKIRANJE)
VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI**

1. IME ZDRAVILA

Constella 290 mikrogramov trde kapsule
linaklotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/801/005 Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

constella 290 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA Z ENO PLASTENKO Z 28 KAPSULAMI (VELIKO PAKIRANJE)

BREZ "BLUE BOX" PODATKOV

1. IME ZDRAVILA

Constella 290 mikrogramov trde kapsule
linaklotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

28 kapsul. Del skupnega pakiranja; ne sme se prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL
ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/801/005 Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

constella 290 mcg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Constella 290 mikrogramov trde kapsule
linaklotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
10 kapsul
28 kapsul
90 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju vsebino porabite v 18 tednih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/801/001 10 kapsul

EU/1/12/801/002 28 kapsul

EU/1/12/801/004 90 kapsul

EU/1/12/801/005 Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Constella 290 mikrogramov trde kapsule linaklotid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Constella in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Constella
3. Kako jemati zdravilo Constella
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Constella
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Constella in za kaj ga uporabljamo

Za kaj se zdravilo Constella uporablja

Zdravilo Constella vsebuje učinkovino linaklotid. Uporablja se za zdravljenje simptomov zmerne do hudega sindroma razdražljivega črevesja (IBS – irritable bowel syndrome) z zaprtjem pri odraslih bolnikih.

IBS je pogosta motnja črevesja. Glavni simptomi sindroma razdražljivega črevesja z zaprtjem vključujejo:

- bolečino v želodcu ali trebuhu
- občutek napenjanja
- neredno odvajanje blata, trdo, majhno ali kroglicam podobno blato

Ti simptomi se lahko med posamezniki razlikujejo.

Kako deluje zdravilo Constella

Zdravilo Constella deluje lokalno v črevesju tako, da zmanjša občutek bolečine in napenjanje ter ponovno vzpostavi običajno delovanje črevesja. Zdravilo se ne absorbira v telo, temveč se veže na receptor na površini črevesja, imenovan gvanilat ciklaza C. Z vezavo na ta receptor zavre občutek bolečine in omogoči vstopanje tekočine iz telesa v črevesje ter s tem zmehča blato in poveča izločanje blata.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Constella

Ne jemljite zdravila Constella:

- če ste alergični na linaklotid ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če vi ali vaš zdravnik veste, da imate blokado v želodcu ali črevesju.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik vam je dal to zdravilo, ko je izključil druge bolezni, še posebej črevesne bolezni, in je zaključil, da imate sindrom razdražljivega črevesja z zaprtjem. Ker imajo lahko omenjene druge bolezni enake simptome kot sindrom razdražljivega črevesja, je pomembno, da zdravniku nemudoma sporočite vsako spremembo ali nepravilnost simptomov.

V primeru hude ali dolgotrajne driske (pogosto izločanje vodenega blata, ki traja 7 dni ali več) prenehajte jemati zdravilo Constella in se posvetujte z zdravnikom (glejte poglavje 4). Pijte veliko tekočine, da nadomestite izgubo vode in elektrolitov, kot je kalij, ki se pojavi zaradi driske.

Če imate hude simptome v trebuhu, ki ne pojenjajo ali se slabšajo, prenehajte jemati zdravilo Constella in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ker gre lahko za simptome nastanka luknje v črevesni steni (perforacija prebavil). Glejte poglavje 4.

Če začnete krvaveti iz črevesja ali danke, se posvetujte z zdravnikom.

Zlasti bodite pazljivi, če ste starejši od 65 let, saj obstaja večja verjetnost za pojav driske.

Poleg tega bodite posebej pozorni, če imate hudo ali dolgotrajnejšo drisko ter dodatno bolezen, kot so visok krvni tlak, predhodno bolezen srca in ožilja (npr. predhodne srčne kapi) oziroma sladkorna bolezen.

Če se pojavi vnetna bolezen črevesja, kot je Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis, se posvetujte z zdravnikom, saj uporaba zdravila Constella pri teh boleznih ni priporočljiva.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom do 18. leta starosti, ker varnost in učinkovitost zdravila Constella v tej starostni skupini nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Constella

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila morda ne bodo delovala dovolj učinkovito, če imate hudo ali dolgotrajno drisko, na primer:

- peroralna kontracepcijska sredstva. Če ste imeli zelo hudo drisko, kontracepcijska tableta morda ne bo delovala pravilno, zato priporočamo uporabo dodatne kontracepcijske metode. Glejte navodila v navodilih za uporabo kontracepcijskih tablet, ki jih jemljete;
- zdravila, ki zahtevajo skrbno in natančno odmerjanje, kot je levotiroksin (hormon za zdravljenje zmanjšane delovanja ščitnice).

Nekatera zdravila lahko povečajo tveganje za pojav driske ob hkratnem jemanju zdravila Constella, na primer:

- zdravila za zdravljenje želodčnih razjed ali prekomernega tvorjenja želodčne kisline, imenovana zaviralci protonске črpalke;
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja, imenovana nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID);
- odvajala.

Zdravilo Constella skupaj s hrano

Zdravilo Constella lahko pri jemanju skupaj s hrano povzroči pogostejše odvajanje blata in drisko (tekoče blato), kot če ga jemljete na prazen želodec (glejte poglavje 3).

Nosečnost in dojenje

Podatki o učinkih zdravila Constella pri nosečnicah in doječih ženskah so omejeni.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, ne jemljite tega zdravila, razen če vam tako naroči zdravnik.

V študiji, ki je vključevala sedem doječih mater, ki so dojenčke hranile izključno z lastnim mlekom in so se že zdravile z linaklotidom, v mleku niso odkrili linaklotida ali njegovih aktivnih presnovkov. Zato se smatra, da dojenček pri dojenju ni izpostavljen linaklotidu in da se zdravilo Constella lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Constella ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo Constella

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena kapsula (tj. 290 mikrogramov linaklotida) peroralno enkrat na dan. Kapsulo vzemite vsaj 30 minut pred obrokom.

Če po **4 tednih** zdravljenja ni znakov izboljšanja, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Constella, kot bi smeli

Najverjetnejši učinek prevelikega odmerka zdravila Constella je driska. Če ste vzeli preveč tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Constella

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob načrtovanem času, nato pa nadaljujte kot običajno.

Če ste prenehali jemati zdravilo Constella

Najbolje je, da se pred dejanskim prenehanjem jemanja zdravila Constella o tem pogovorite z zdravnikom. Vendar pa lahko zdravljenje z zdravilom Constella varno prekinete kadar koli.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska

Driska je običajno kratkotrajna, če pa se pojavi huda ali dolgotrajna driska (pogosto tekoče blato, ki traja 7 dni ali več) in imate občutek vrtoglavice, ste omotični ali omedlite, prenehajte jemati zdravilo Constella in se posvetujte z zdravnikom.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v želodcu ali trebuhu
- občutek napenjanja
- vetrovi
- trebušna gripa (virusni gastroenteritis)
- občutek omotičnosti

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- pomanjkanje nadzora nad odvajanjem blata (fekalna inkontinenca)
- nujna potreba po odvajanju blata
- občutek vrtoglavice, če hitro vstanete
- dehidracija
- nizka raven kalija v krvi
- zmanjšan apetit
- krvavenje iz danke
- krvavenje iz črevesja ali danke, vključno s krvavenjem hemeroidov
- slabost
- bruhanje
- koprivnica (urtikarija)

Redki (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- znižana raven hidrojenkarbonata v krvi
- nastanek luknje v črevesni steni (perforacija prebavil)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- izpuščaji

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Constella

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po prvem odprtju platenke je treba kapsule uporabiti v 18 tednih.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Opozorilo: Platenka vsebuje eno ali več zatesnjenih vsebnikov s silikagelom, ki ohranja kapsule suhe. Vsebnike pustite v platenki. Ne pogoltnite jih.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite kakršne koli znake poškodb platenke ali spremembe v izgledu kapsul.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Constella

- Učinkovina je linaklotid. Ena kapsula vsebuje 290 mikrogramov linaklotida.
- Druge sestavine zdravila so:

Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, hipromeloza, kalcijev klorid dihidrat in levcin.

Ovojnica kapsule: rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), želatina in polietilenglikol.

Črnilo kapsule: šelak, propilenglikol, koncentrirana raztopina amoniaka, kalijev hidroksid, titanov dioksid (E171) in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Constella in vsebina pakiranja

Kapsule so bele do belkaste in oranžne neprozorne trde kapsule, z oznako „290“ v sivem črnilu.

Pakirane so v beli plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pečatom proti poseganju in za otroke varno navojno zaporko, skupaj z enim ali več vsebniki silikagela kot sredstva za sušenje.

Zdravilo Constella je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 10, 28 ali 90 kapsul, in v skupnih pakiranjih s 112 kapsulami, ki vsebujejo 4 plastenke s po 28 kapsulami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku> se lahko obrnete na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.