

ANEKS 1

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Constella 290 mikrogramów kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 290 mikrogramów linaklotydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała lub białawo-pomarańczowa, nieprzezroczysta kapsułka (18 mm x 6,35 mm) oznaczona symbolem „290”, z szarym nadrukiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Constella jest wskazany do stosowania w objawowym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego zespołu jelita drażliwego z towarzyszącymi zaparciami (ang. *Irritable bowel syndrome with constipation*, IBS-C) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kapsułka (290 mikrogramów) raz na dobę.

Lekarze powinni okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia. Skuteczność linaklotydu została określona w kontrolowanych placebo badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, trwających do 6 miesięcy. W przypadku pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa po 4 tygodniach leczenia, należy wykonać ponowne badania i ponownie rozważyć korzyści i zagrożenia dla pacjenta związane z kontynuowaniem terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Mimo, że w przypadku osób w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowywania dawki, należy ściśle monitorować przebieg leczenia i okresowo dokonywać ponownej oceny stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Constella u dzieci poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Produktu leczniczego Constella nie należy stosować u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułkę należy przyjmować przynajmniej 30 minut przed posiłkiem (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z rozpoznąną lub podejrzaną mechaniczną niedrożnością przewodu pokarmowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Constella należy stosować po wykluczeniu chorób organicznych oraz po zdiagnozowaniu umiarkowanego lub ciężkiego zespołu jelita drażliwego z zaparciami (IBS-C) (patrz punkt 5.1).

Należy ostrzec pacjentów, że może wystąpić biegunka i krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego podczas leczenia. Należy ich poinformować o konieczności powiadomienia lekarza w razie wystąpienia ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, czy krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedłużającej się (na przykład ponad 1 tydzień) lub ciężkiej biegunki, pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza, który rozważy tymczasowe zaprzestanie stosowania linaklotydu do czasu ustąpienia biegunki. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów ze skłonnością do zaburzeń równowagi wodnej lub elektrolitowej (tj. osób w podeszłym wieku, pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym) i rozważyć kontrolowanie stężeń elektrolitów.

Zgłaszano przypadki perforacji jelita po zastosowaniu linaklotydu u pacjentów ze stanami, które mogą być związane z miejscowym lub rozproszonym osłabieniem ściany jelita. Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia silnego, uporczywego lub nasilającego się bólu brzucha; jeśli wystąpią takie objawy, należy zaprzestać stosowania linaklotydu.

Linaklotyd nie został przebadany u pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi jelit, takimi jak np. choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Constella u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone (patrz punkt 5.1). Ze względu na większe ryzyko wystąpienia biegunki, co zaobserwowano w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8), u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność oraz okresowo starannie oceniać stosunek korzyści do ryzyka.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Linaklotyd jest rzadko wykrywany w osoczu po podaniu zalecanych dawek klinicznych, a badania *in vitro* wykazały, że linaklotyd nie jest ani substratem ani inhibitorem i (lub) induktorem układu enzymów cytochromu P450 i nie wchodzi w interakcje z wieloma ludzkimi transporterami wypierającymi i wychytującymi (patrz punkt 5.2).

Badanie kliniczne dotyczące interakcji produktu leczniczego z pożywieniem, prowadzone u zdrowych ochotników wykazało, że linaklotyd w dawkach terapeutycznych nie był wykrywany w osoczu po podaniu po posiłku ani na czczo. Przyjmowanie produktu leczniczego Constella po posiłku wywoływało częstsze i luźniejsze stolce, jak również inne żołądkowo-jelitowe działania niepożądane, niż przyjmowanie na czczo (patrz punkt 5.1). Kapsułkę należy przyjąć 30 minut przed posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne leczenie inhibitorami pompy protonowej, środkami przeczyszczającymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać ryzyko wystąpienia biegunki. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Constella z takimi lekami.

W przypadkach ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, wchłanianie innych doustnie stosowanych produktów leczniczych może być zaburzone. Skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być obniżona, dlatego też zalecane jest stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji, aby zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcji doustnej (należy zapoznać się z informacją dotyczącą doustnego środka antykoncepcyjnego). Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu produktów leczniczych wchłanianych z jelit o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak lewotyroksyna, ponieważ ich skuteczność może być zmniejszona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania linaklotydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Constella w ciąży.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Constella wchłania się w minimalnym stopniu po podaniu doustnym. W badaniu obejmującym siedem kobiet karmiących piersią, które stosowały już terapeutycznie linaklotyd, w ramach którego analizowano wyłącznie mleko matki, nie wykryto ani linaklotydu ani jego czynnego metabolitu w mleku. W związku z tym nie oczekuje się, aby karmienie piersią spowodowało narażenie niemowlęcia na linaklotyd, a produkt leczniczy Constella może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Nie badano wpływu linaklotydu ani jego metabolitów na produkcję mleka u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują, że produkt leczniczy nie wpływa na płodność u mężczyzn ani kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Constella nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Linaklotyd był podawany doustnie 1 166 pacjentom z IBS-C w kontrolowanych badaniach klinicznych. Spośród tych pacjentów 892 otrzymywało linaklotyd w zalecanej dawce 290 mikrogramów na dobę. Całkowita ekspozycja w trakcie rozwoju klinicznego przekroczyła 1 500 pacjentolat. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z terapią produktem leczniczym Constella była biegunka, głównie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, występująca u mniej niż 20% pacjentów. W rzadkich i cięższych przypadkach może to w konsekwencji

doprowadzić do odwodnienia, hipokaliemii, zmniejszenia stężenia wodorowęglanów we krwi, zawrotów głowy oraz niedociśnienia ortostatycznego.

Innymi często występującymi działaniami niepożądanymi (>1%) były bóle brzucha, powiększenie obwodu brzucha lub wzdęcia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawione poniżej działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 1) z zastosowaniem zalecanej dawki 290 mikrogramów na dobę, z częstością odpowiadającą: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przy zalecanej dawce 290 mikrogramów na dobę

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit			
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipokaliemia Odwodnienie Spadek łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy			
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie ortostatyczne		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ból brzucha Wzdęcia Powiększenie obwodu brzucha	Nietrzymanie stolca Nagła potrzeba oddania stolca Krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym krwotok z guzków krwawniczych i odbytu Nudności Wymioty	Perforacja przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pokrzywka		Wysypka
Badania diagnostyczne				Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka stanowi najczęstsze działanie niepożądane i jest ona zgodna z działaniem farmakologicznym substancji czynnej. W badaniach klinicznych u 2% leczonych pacjentów wystąpiła ciężka biegunka, a 5% pacjentów zaprzestało leczenia z powodu biegunki.

W większości zgłaszanych przypadków biegunka miała charakter łagodny (43%) do umiarkowanego (47%); u 2% leczonych pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. W około połowie przypadków biegunka rozwijała się w pierwszym tygodniu leczenia.

Biegunka ustąpiła w ciągu siedmiu dni u około jednej trzeciej pacjentów, jednak 80 pacjentów (50%) miało biegunkę dłużej niż przez 28 dni (co stanowi 9,9% wszystkich pacjentów leczonych linaklotydem).

W badaniach klinicznych pięć procent pacjentów zaprzestało przyjmowania produktu leczniczego z powodu biegunki. U tych pacjentów, u których biegunka doprowadziła do zaprzestania przyjmowania produktu leczniczego, jej objawy ustąpiły po kilku dniach po odstawieniu produktu leczniczego.

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat), pacjenci z nadciśnieniem i cukrzycą zgłaszali wystąpienie biegunki częściej w porównaniu z całą grupą pacjentów z IBS-C, biorących udział w badaniach klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może wywołać objawy spowodowane nasileniem znanych działań farmakodynamicznych produktu leczniczego, głównie biegunki. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, przyjmujących pojedynczą dawkę 2 897 mikrogramów (do 10 razy większą od zalecanej dawki terapeutycznej), profil bezpieczeństwa u nich był zgodny z profilem stwierdzonym w całej populacji, gdzie najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była biegunka.

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być leczony objawowo, a w razie konieczności należy przeprowadzić dodatkową ocenę stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeczyszczające, inne leki przeczyszczające, kod ATC: A06AX04

Mechanizm działania

Linaklotyd należy do agonistów receptora cykazy guanylanowej-C (GC-C) o działaniu znoszącym ból trzewny i wpływającym na aktywność wydzielniczą.

Linaklotyd to syntetyczny peptyd składający się z 14 aminokwasów, o budowie podobnej do grupy endogennych peptydów guanyliny. Zarówno linaklotyd jak i jego czynny metabolit wiążą się z receptorem GC-C na powierzchni nabłonka zwróconej do światła jelita. Wykazano, że poprzez działanie na receptor GC-C linaklotyd znosi ból trzewny i zwiększa pasaż przez przewód pokarmowy w modelach zwierzęcych, i zwiększa pasaż w jelicie grubym u ludzi. Aktywacja receptora GC-C powoduje zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe zwiększenie stężeń cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP). Zewnątrzkomórkowy cGMP zmniejsza aktywność włókien przewodzących ból, co powoduje redukcję bólu trzewnego w modelach zwierzęcych. Wewnątrzkomórkowy cGMP powoduje wydzielanie chlorku i wodorowęglanu do światła jelita w wyniku aktywacji białka CFTR

(ang. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), co wpływa na zwiększenie ilości płynu jelitowego i przyspieszenie pasażu jelitowego.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu interakcji produktu leczniczego z pożywieniem w układzie naprzemiennym (cross-over) 18 zdrowym ochotnikom podawano produkt leczniczy Constella w dawce 290 mikrogramów przez 7 dni zarówno po posiłku, jak i na czczo. Przyjmowanie produktu leczniczego Constella bezpośrednio po wysokotłuszczowym śniadaniu powodowało występowanie częstszych i luźniejszych stolców, jak również innych żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, niż przyjmowanie produktu leczniczego na czczo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność linaklotydu została poddana ocenie w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy 3 prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z IBS-C. W jednym badaniu klinicznym (badanie 1) 804 pacjentom podawano produkt leczniczy Constella w dawce 290 mikrogramów lub placebo jeden raz na dobę przez 26 tygodni. W drugim badaniu klinicznym (badanie 2) 800 pacjentów leczono przez 12 tygodni, a następnie ponownie poddano randomizacji na okres dodatkowych 4 tygodni leczenia. Podczas 2-tygodniowego okresu wstępnego przed rozpoczęciem leczenia pacjenci mieli średnią ocenę bólu brzucha wynoszącą 5,6 (skala 0-10) z 2,2% dni bez bólu brzucha, średnią ocenę wzdęć wynoszącą 6,6 (skala 0-10), a średnią częstość swobodnych wypróżnień (ang. *Spontaneous bowel movement*, SBM) tygodniowo wynoszącą 1,8.

Charakterystyka grupy pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych fazy 3 były następujące: średni wiek 43,9 lat [zakres 18-87 lat z 5,3% ≥ 65 lat], 90,1% kobiet. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria Rzymskie II (Rome II) dla IBS-C oraz mieli zgłaszać: średnie nasilenie bólu brzucha ≥ 3 w numerycznej skali oceny od 0 do 10 punktów (kryteria odpowiadające grupie z zespołem jelita drażliwego od umiarkowanego do ciężkiego), < 3 pełne swobodne wypróżnienia oraz ≤ 5 swobodnych wypróżnień (SBM) tygodniowo w 2-tygodniowym okresie wstępnym badania.

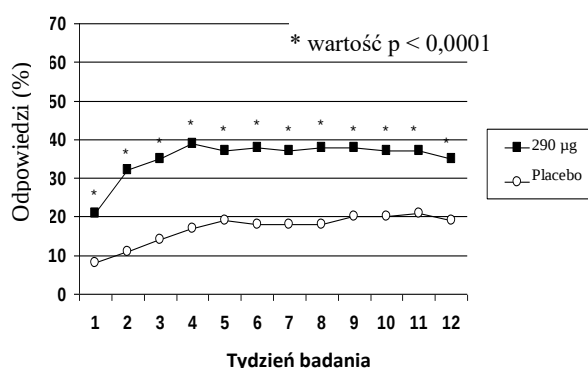
Skojarzone pierwszorzędowe punkty końcowe w obu badaniach klinicznych stanowiły stopień odpowiedzi pacjentów na leczenie zespołu jelita drażliwego (IBS) w zakresie zniesienia bólu po 12 tygodniach oraz stopień odpowiedzi w zakresie bólu brzucha i (lub) uczucia dyskomfortu po 12 tygodniach. Stopień odpowiedzi na leczenie zespołu jelita drażliwego (IBS) w zakresie zniesienia bólu stanowiło znaczące lub całkowite zniesienie bólu u pacjenta przez co najmniej 50% okresu leczenia; odpowiedź na leczenie w odniesieniu do bólu brzucha i (lub) uczucia dyskomfortu stanowiła co najmniej 30% poprawy przez co najmniej 50% okresu leczenia.

Dane dotyczące 12 tygodnia w badaniu 1 wykazały, że u 39% pacjentów leczonych linaklotydem w porównaniu z 17% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiła odpowiedź na leczenie zespołu jelita drażliwego (IBS) w zakresie zniesienia bólu ($p < 0,0001$), a u 54% pacjentów leczonych linaklotydem w porównaniu do 39% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiła odpowiedź na ból brzucha i (lub) uczucie dyskomfortu ($p < 0,0001$). Badanie 2 wykazało, że u 37% pacjentów leczonych linaklotydem w porównaniu do 19% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiła odpowiedź na leczenie zespołu jelita drażliwego (IBS) w zakresie zniesienia bólu ($p < 0,0001$), a u 55% pacjentów leczonych linaklotydem w porównaniu do 42% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiła odpowiedź na ból brzucha i (lub) uczucie dyskomfortu ($p = 0,0002$).

Badanie 1, po 26 tygodniach wykazało, że u 37% i 54% pacjentów leczonych linaklotydem w porównaniu odpowiednio z 17% i 36% pacjentów przyjmujących placebo, wystąpiła odpowiedź na leczenie zespołu jelita drażliwego (IBS) w zakresie zniesienia bólu ($p < 0,0001$) oraz bólu brzucha i (lub) uczucia dyskomfortu ($p < 0,0001$).

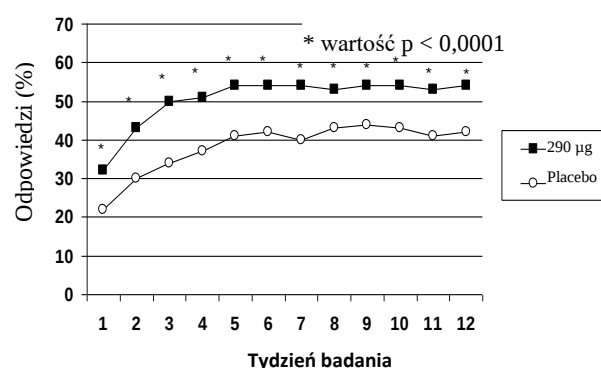
W obu badaniach opisaną poprawę obserwowano w tygodniu 1 i utrzymywała się ona przez cały okres leczenia (Rysunki 1 i 2). Wykazano, że linaklotyd nie powoduje efektu z odbicia w przypadku zakończenia leczenia po 3 miesiącach ciągłego stosowania.

Rys. 1 Stopień odpowiedzi na leczenie IBS w zakresie zniesienia bólu



Wszystkie badania kliniczne III fazy ocena skuteczności (badania 1 i 2)
Analiza OC (populacja ITT – ang. *intention-to-treat*)

Rys. 2 Stopień odpowiedzi na leczenie w zakresie bólu brzucha/dyskomfortu



Wszystkie badania kliniczne III fazy ocena skuteczności (badania 1 i 2)
Analiza OC (populacja ITT - ang. *intention-to-treat*)

Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe IBS-C, łącznie ze wzdęciami, częstością pełnych swobodnych wypróżnień (ang. *Complete spontaneous bowel movement*, CSBM), nasilonym parciem, konsystencją stolca, ulegały poprawie u pacjentów leczonych linaklotydem w porównaniu do podawania placebo ($p < 0,0001$), tak jak przedstawiono to w tabeli poniżej. Działania te były widoczne w 1 tygodniu i utrzymywały się przez wszystkie okresy leczenia.

Wynik działania linaklotydu na objawy IBS-C podczas pierwszych 12 tygodni leczenia we wszystkich badaniach klinicznych 3 fazy, ocena skuteczności (badania 1 i 2).

Główne drugorzędowe parametry skuteczności	Placebo (N =797)			Linaklotyd (N =805)			Średnia różnica metodą najmniejszych kwadratów (LS)
	Punkt początkowy Średnia	12 tygodni Średnia	Zmiana względem punktu początkowego Średnia	Punkt początkowy Średnia	12 tygodni Średnia	Zmiana względem punktu początkowego Średnia	
Wzdęcie (11 punktów w skali NRS)	6,5	5,4	- 1,0	6,7	4,6	- 1,9	- 0,9*
Pełne swobodne wypróżnienia (CSBM)/tydzień	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Konsystencja stolca (punktacja BSFS)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Nasilone parcie (5-punktowa skala porządkowa)	3,5	2,8	- 0,6	3,6	2,2	- 1,3	- 0,6*

* $p < 0,0001$, linaklotyd w porównaniu do placebo. LS: Metoda najmniejszego kwadratu
CSBM: Pełne swobodne wypróżnienia

Leczenie linaklotydem wywołało także znaczącą poprawę w jakości życia ocenianej przy użyciu walidowanej i swoistej dla choroby skali (IBS-QoL; $p < 0,0001$) oraz EuroQoL ($p = 0,001$). Klinicznie istotną odpowiedź w całej IBS-QoL (> 14 punktów różnicy) osiągnięto u 54% pacjentów leczonych linaklotydem w porównaniu do 39% pacjentów przyjmujących placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Constella w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaparciem czynnościowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ogólnie linaklotyd jest w minimalnym stopniu wykrywany w osoczu po doustnym podaniu dawek terapeutycznych i dlatego nie można obliczyć standardowych parametrów farmakokinetycznych.

Po podaniu pojedynczych dawek w ilości do 966 mikrogramów oraz dawek wielokrotnych w ilości do 290 mikrogramów linaklotydu, nie odnotowano stężeń związku macierzystego ani jego czynnego metabolitu w osoczu (des-tyrozyny). W przypadku podania 2 897 mikrogramów w dobie 8, po 7-dobowym okresie podawania 290 mikrogramów substancji na dobę, linaklotyd był wykrywany tylko u 2 z 18 pacjentów w stężeniach nieznacznie przekraczających dolną granicę kwantyfikacji 0,2 ng/ml (stężenia wahały się w przedziale od 0,212 do 0,735 ng/ml). W dwóch kluczowych badaniach fazy 3, w których pacjentom podawano 290 mikrogramów linaklotydu jeden raz na dobę, linaklotyd został wykryty tylko u 2 z 162 pacjentów po około 2 godzinach od przyjęcia dawki początkowej linaklotydu (stężenia wynosiły od 0,241 ng/ml do 0,239 ng/ml) i u żadnego z 162 pacjentów po 4 tygodniach leczenia. Czynnego metabolitu nie wykryto u żadnego ze 162 pacjentów w żadnym okresie badania.

Dystrybucja

Linaklotyd jest rzadko wykrywany w osoczu po podaniu dawek terapeutycznych, dlatego nie przeprowadzono standardowych badań nad dystrybucją. Oczekuje się, że linaklotyd ulega nieznacznej lub nieukładowej dystrybucji.

Metabolizm

Linaklotyd jest metabolizowany miejscowo w przewodzie pokarmowym do głównego czynnego metabolitu, des-tyrozyny. Zarówno linaklotyd, jak i jego czynny metabolit des-tyrozyna ulegają redukcji i enzymatycznej proteolizie w przewodzie pokarmowym do mniejszych peptydów oraz naturalnie występujących aminokwasów.

Potencjalnie hamująca aktywność linaklotydu oraz jego czynnego metabolitu głównego MM-419447 na ludzkie transportery wypierające BCRP, MRP2, MRP3 i MRP4 oraz ludzkie transportery wychwytyjące OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 i OCTN1 była badana *in vitro*. Wyniki opisywanego badania wykazały, że żaden peptyd nie jest inhibitorem powszechnie występujących transporterów pompy lekowej i wychwytyjących w klinicznie istotnych stężeniach.

Wynik działania linaklotydu, oraz jego metabolitów, hamującego powszechnie występujące enzymy jelitowe (CYP2C9 i CYP3A4) i enzymy wątrobowe (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) oraz indukującego enzymy wątrobowe (CYP1A2, 2B6 i 3A4/5) był badany *in vitro*. Wyniki tych badań wykazały, że linaklotyd oraz jego metabolit des-tyrozyna, nie są inhibitorami ani induktorami układu enzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 2 897 mikrogramów linaklotydu w 8 dobie, po 7 dobach podawania 290 mikrogramów na dobę 18 zdrowym ochotnikom, około 3% do 5% dawki było usuwane z kałem, niemal w całości w postaci czynnego metabolitu des-tyrozyny.

Wiek i płeć

Badania kliniczne określające wpływ wieku i płci na farmakokinetykę kliniczną linaklotydu nie zostały przeprowadzone, ponieważ jest on rzadko wykrywany w osoczu. Oczekuje się, że płeć nie ma wpływu na dawkowanie. Informacje związane z wiekiem pacjentów można znaleźć w punktach 4.2., 4.4. i 4.8.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Constella nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Linaklotyd jest rzadko wykrywany w osoczu i dlatego oczekuje się, że zaburzenia czynności nerek pozostają bez wpływu na klirens związku macierzystego lub jego metabolitu.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Constella nie był badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Linaklotyd jest rzadko wykrywany w osoczu i nie jest metabolizowany przez wątrobowe enzymy cytochromu P450, w związku z tym oczekuje się, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na klirens substancji macierzystej lub jej metabolitu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokryształiczna
Hypromeloza o lepkości 4-6 mPa·s – typ 2910
Wapnia chlorek dwuwodny
Leucyna

Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Glikol polietylenowy

Tusz do nadruku kapsułki

Szelak
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony
Potasu wodorotlenek
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta butelka zawierająca 28 lub 90 kapsułek i opakowanie zbiorcze zawierające 112 (4 opakowania po 28) kapsułek: 3 lata.
Nieotwarta butelka zawierająca 10 kapsułek: 2 lata.
Po pierwszym otwarciu: 18 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka zawiera co najmniej jeden szczelnie zamknięty pojemnik z żel krzemionkowym, który utrzymuje suchą kapsułek. Pojemniki należy przechowywać w butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zabezpieczonym zamknięciem i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, wraz z jednym lub większą liczbą pojemników ze środkiem osuszającym, zawierającym żel krzemionkowy.

Wielkości opakowań: 10, 28 lub 90 kapsułek oraz opakowanie zbiorcze zawierające 112 (4 opakowania po 28) kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 listopada 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSUR)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE JEDNĄ BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Constella 290 mikrogramów kapsułki twarde
linaklotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 290 mikrogramów linaklotydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.
10 kapsułek
28 kapsułek
90 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po otwarciu należy zużyć w ciągu 18 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

constella 290 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE ZAWIERAJĄCE BUTELKI 4 x 28 KAPSULEK (OPAKOWANIE ZBIORCZE) ZAWIERAJĄCE BLUE BOX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Constella 290 mikrogramów kapsułki twarde
linaklotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 290 mikrogramów linaklotydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.

Opakowanie zbiorcze: 112 (4 opakowania po 28) kapsulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po otwarciu należy zużyć w ciągu 18 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/801/005 Opakowanie zbiorcze 112 kapsułek (4 opakowania po 28)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

constella 290 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE ZAWIERAJĄCE POJEDYNCZĄ BUTELKĘ Z 28 KAPSUŁKAMI (OPAKOWANIE ZBIORCZE)

BEZ BLUE BOX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Constella 290 mikrogramów kapsułki twarde
linaklotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 290 mikrogramów linaklotydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.

28 kapsułek. Część opakowania zbiorczego. Nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po otwarciu należy zużyć w ciągu 18 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/801/005 Opakowanie zbiorcze: 112 kapsułek (4 opakowania po 28)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

constella 290 mikrogramów

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Constella 290 mikrogramów kapsułki twarde
linaklotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 290 mikrogramów linaklotydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda.
10 kapsułek
28 kapsułek
90 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP
Po otwarciu należy zużyć w ciągu 18 tygodni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie (logo)

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/801/001 10 kapsułek

EU/1/12/801/002 28 kapsułek

EU/1/12/801/004 90 kapsułek

EU/1/12/801/005 Opakowanie zbiorcze: 112 kapsułek (4 opakowania po 28)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Constella 290 mikrogramów, kapsułki twarde linaklotyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Constella i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Constella
3. Jak stosować lek Constella
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Constella
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Constella i w jakim celu się go stosuje

W jakim celu stosuje się lek Constella

Lek Constella zawiera substancję czynną linaklotyd. Stosuje się go w leczeniu objawów umiarkowanego lub ciężkiego zespołu jelita drażliwego (często zwanego także IBS) z towarzyszącymi zaparciami u dorosłych pacjentów.

Zespół jelita drażliwego (ang. *Irritable bowel syndrome*, IBS) jest często występującym zaburzeniem czynności jelit. Główne objawy zespołu jelita drażliwego z zaparciami to:

- ból żołądka lub brzucha,
- uczucie wzdęcia,
- rzadkie, twarde, małe lub okrągłe stolce (kał), tzw. „bobki”.

Objawy te mogą się różnić u poszczególnych pacjentów.

W jaki sposób działa lek Constella

Lek Constella działa miejscowo w jelicie, pomagając w znoszeniu bólu i wzdęcia oraz w przywracaniu prawidłowej czynności jelit. Lek nie jest wchłaniany do organizmu, ale wiąże się z receptorem o nazwie cyklaza guanylanowa C, który znajduje się na powierzchni jelita. Lek, poprzez działanie na ten receptor, blokuje odczuwanie bólu i umożliwia wnikanie płynów z ciała do jelita, rozluźniając tym samym stolec i przyspieszając wypróżnienie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Constella

Kiedy nie stosować leku Constella

- jeśli pacjent ma uczulenie na linaklotyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent lub jego lekarz wiedzą o istniejącej niedrożności żołądka lub jelit.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz prowadzący zalecił pacjentowi ten lek po wykluczeniu innych chorób, w szczególności chorób jelit i założył, że pacjent ma zespół jelita drażliwego (IBS) z towarzyszącymi zaparciami. Ze względu na to, że inne z wyżej opisanych chorób mogą mieć te same objawy, co zespół jelita drażliwego, ważne jest niezwłoczne zgłoszenie lekarzowi prowadzącemu wszelkich zmian lub nieprawidłowości dotyczących objawów.

W przypadku wystąpienia ciężkiej lub przedłużającej się biegunki (oddawanie częstych, wodnistych stolców przez 7 dni lub dłużej) należy zaprzestać stosowania leku Constella i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4). Należy dopilnować przyjmowania dużej ilości płynów w celu uzupełnienia wody i elektrolitów, takich jak potas, utraconych podczas biegunki.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów żołądkowych, które nie ustępują lub nasilają się, należy przerwać stosowanie leku Constella i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą to być objawy powstania dziury w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego). Patrz punkt 4.

W przypadku wystąpienia krwawienia z jelit lub odbytu należy zwrócić się do lekarza.

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat powinni zachować szczególną ostrożność, ponieważ ryzyko wystąpienia biegunki jest większe.

Należy zachować ostrożność także w przypadku występowania ciężkiej lub przedłużającej się biegunki oraz choroby towarzyszącej, jak nadciśnienie tętnicze krwi, występujące w przeszłości choroby serca i naczyń krwionośnych (np. przebyte zawały serca) lub cukrzyca.

Należy porozmawiać z lekarzem jeżeli pacjent ma zapalną chorobę jelit, jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ponieważ nie zaleca się stosowania leku Constella u takich pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność leku Constella w tej grupie wiekowej nie zostało określone.

Lek Constella a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

- Niektóre leki mogą nie działać równie skutecznie, jeśli pacjent ma ciężką lub przedłużającą się biegunkę, na przykład:
 - doustne środki antykoncepcyjne. W przypadku bardzo ostrej biegunki tabletka antykoncepcyjna może nie działać w prawidłowy sposób i zaleca się stosowanie dodatkowej metody antykoncepcyjnej. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta dołączoną do opakowania tabletek antykoncepcyjnych, które przyjmuje pacjentka.
 - leki wymagające bardzo ostrożnego i dokładnego dawkowania, na przykład lewotyrosyna (hormon stosowany w leczeniu zmniejszonej czynności gruczołu tarczowego).
- Niektóre leki, jeśli są przyjmowane jednocześnie z lekiem Constella, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia biegunki, na przykład:
 - leki stosowane w leczeniu wrzodów żołądka lub nadmiernego wydzielania kwasów żołądkowych, zwane inhibitorami pompy protonowej;
 - leki stosowane w leczeniu bólu i stanów zapalnych, zwane NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne);
 - środki przeczyszczające.

Stosowanie leku Constella z jedzeniem

Lek Constella przyjmowany z jedzeniem wywołuje częstsze wypróżnienia i biegunkę (luźne stolce) niż w przypadku przyjmowania „na pusty żołądek” (patrz punkt 3).

Ciąża i karmienie piersią

Dostępne są ograniczone informacje na temat skutków działania leku Constella u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, leku nie należy przyjmować w ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę.

W badaniu obejmującym siedem kobiet karmiących piersią, które stosowały już terapeutycznie linaklotyd, w ramach którego analizowano wyłącznie mleko matki, nie wykryto ani linaklotydu ani jego czynnego metabolitu w mleku. W związku tym nie oczekuje się, aby karmienie piersią spowodowało narażenie niemowlęcia na linaklotyd, a lek Constella może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Constella nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Constella

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna kapsułka (czyli 290 mikrogramów linaklotydu) przyjmowana doustnie jeden raz na dobę. Kapsułkę należy przyjmować przynajmniej 30 minut przed posiłkiem.

Jeśli **po upływie 4 tygodni** leczenia nie nastąpi poprawa objawów, należy zwrócić się do lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Constella

Najbardziej prawdopodobnym skutkiem przyjęcia zbyt dużej dawki leku Constella jest biegunka. W razie zastosowania większej dawki leku niż zalecana należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Constella

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze i kontynuować przyjmowanie leku według zwykle stosowanego schematu.

Przerwanie stosowania leku Constella

W razie zamiaru zaprzestania leczenia zaleca się omówienie tej decyzji z lekarzem. Leczenie lekiem Constella można jednak przerwać bez obaw w dowolnym momencie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane:

Należy przerwać stosowanie leku Constella i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: trudności w oddychaniu, zawroty głowy, omdlenie, przyspieszone bicie serca, obrzęk twarzy, gardła lub innych części ciała oraz pocenie się. Objawy te mogą wskazywać na reakcję anafilaktyczną (nagłą, ciężką reakcję alergiczną) (częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka

Biegunka ma zwykle charakter przemijający; jednak w razie wystąpienia ciężkiej lub przedłużającej się biegunki (częste oddawanie wodnistych stolców przez 7 dni lub dłużej) oraz uczucia oszołomienia, zawrotów głowy lub omdlenia należy zaprzestać przyjmowania leku Constella i skontaktować się z lekarzem.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ból żołądka lub brzucha
- uczucie wzdęcia
- wiatry
- grypa żołądkowa (wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy)
- zawroty głowy

Niezbyst często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- brak kontroli oddawania stolca (nietrzymanie stolca)
- nagła potrzeba oddawania stolców
- odczuwanie zawrotów głowy po szybkim wstaniu
- odwodnienie
- małe stężenie potasu we krwi
- spadek apetytu
- krwawienie z odbytu
- krwawienie z jelit lub odbytu, w tym krwawienie z guzków krwawniczych (hemoroidów)
- nudności
- wymioty
- pokrzywka

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):

- obniżenie poziomu wodorowęglanów we krwi
- powstanie dziury w ścianie jelita (perforacja przewodu pokarmowego)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- wysypka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Constella

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Po otwarciu butelki kapsułki należy zużyć w ciągu 18 tygodni.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

Ostrzeżenie: Butelka zawiera jeden lub większą liczbę szczelnie zamkniętych pojemników, zawierających żel krzemionkowy, który utrzymuje suchą kapsułek. Pojemniki należy przechowywać w butelce. Nie połykać ich.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki uszkodzenia butelki lub jakiegokolwiek zmiany wyglądu kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Constella

- Substancją czynną jest linaklotyd. Każda kapsułka zawiera 290 mikrogramów linaklotydu.
- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, hypromeloza, wapnia chlorek dwuwodny i leucyna.

Otoczka kapsułki: żelaza tlenek czerwony (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna i glikol polietylenowy.

Tusz do nadruku kapsułki: szelak, glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek stężony, potasu wodorotlenek, tytanu dwutlenek (E 171) i żelaza tlenek czarny (E 172).

Jak wygląda lek Constella i co zawiera opakowanie

Białe lub białawo-pomarańczowe, nieprzezroczyste kapsułki twarde, oznaczone symbolem „290”, z szarym nadrukiem.

Kapsułki są pakowane w białą butelkę z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zabezpieczonym zamknięciem oraz zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, wraz z jednym lub większą liczbą pojemników ze środkiem osuszającym, zawierającym żel krzemionkowy.

Lek Constella jest dostępny w opakowaniach zawierających 10, 28 lub 90 kapsułek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 112 kapsułek – 4 opakowania kartonowe, z których każde zawiera 28 kapsułek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel. +372 6231011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

W celu odsłuchania lub otrzymania kopii tej ulotki <w systemie Braille'a>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersję audio> należy się skontaktować z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając Raport Oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR dla linaklotydu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących reakcji anafilaktycznej ze spontanicznych zgłoszeń, obejmujących przypadki o bliskim związku czasowym, typowych objawach, typowym leczeniu i pozytywnym wyniku odstawienia leku, PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy między linaklotydem a reakcją anafilaktyczną jest co najmniej uzasadniony. PRAC stwierdził, że informacje o produkcie zawierające linaklotyd powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących linaklotydu, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego substancję czynną linaklotyd pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aktualizacja punktu 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego w celu dodania reakcji anafilaktycznej jako działania niepożądanego występującego z częstością nieznana. Ulotkę dla pacjenta należy odpowiednio zaktualizować.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.8

Należy dodać następujące działanie (działania) niepożądane do „Zaburzenia układu immunologicznego” (SOC) z częstością „nieznana”:

Reakcja anafilaktyczna

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane:

Należy przerwać stosowanie < nazwa produktu > i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: trudności w oddychaniu, zawroty głowy, omdlenie, przyspieszone bicie serca, obrzęk twarzy, gardła lub innych części ciała oraz pocenie się. Objawy te mogą wskazywać na reakcję anafilaktyczną (nagłą, ciężką reakcję alergiczną) (częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych).