

ANEKS 1

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

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

Pacjenci z zaburzeniem 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 i skuteczności linaklotydu u dzieci w wieku od 0 do 18. lat. Brak dostępnych danych.

Produktu leczniczego Constella nie należy stosować u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci z rozpozną 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.

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

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (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 z leczenia do ryzyka.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Constella nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie został on przebadany w tej grupie pacjentów. Wiadomo, że we wczesnym wieku receptor GC-C charakteryzuje się nadmierną ekspresją, dlatego dzieci w wieku poniżej 2 lat mogą być szczególnie wrażliwe na działanie linaklotydu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. 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 wychwytyjącymi (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 zdarzenia 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.

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 okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako postępowanie zapobiegawcze, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ekspozycja ogólnoustrojowa na linaklotyd jest minimalna, a przenikanie linaklotydu do mleka kobiecego jest mało prawdopodobne, choć nie zostało poddane ocenie. Mimo, że oczekuje się, że w dawkach terapeutycznych produkt leczniczy nie wywołuje wpływu na karmionego piersią noworodka i (lub) niemowlę, wobec braku danych dotyczących ludzi, nie zaleca się jego stosowania w okresie karmienia 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 1166 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 1500 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną związaną 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 reakcjami niepożądanymi (>1%) były bóle brzucha, powiększenie obwodu brzucha lub wzdęcia.

Tabelaryczna lista reakcji niepożądanych

Przedstawione poniżej reakcje niepożądane były zgłaszane w kontrolowanych badaniach klinicznych 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 ($\geq 1/1000$ 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).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit			
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		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Wysypka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Hipokaliemia Odwodnienie Spadek łaknienia		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy			
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie ortostatyczne		
Badania diagnostyczne				Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Biegunka stanowi najczęstszą reakcję niepożądaną 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 2897 mikrogramów (do 10 razy większą od zalecanej dawki terapeutycznej), profil bezpieczeństwa u nich był zgodny z profilem stwierdzonym w całej populacji, gdzie najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka.

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być leczony objawowo, a w razie konieczności należy wprowadzić postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciw zaparciom, kod ATC: A06AX04

Mechanizm działania

Linaklotyd należy do agonistów receptora cyklazy guanylanowej-C (GC-C) o działaniu znoszącym ból trzewny i sekrecyjnym.

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 gwanozyny (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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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. Przyjęcie produktu leczniczego Constella bezpośrednio po wysokotłuszczowym śniadaniu powodowało występowanie częstszych i luźniejszych stolców, jak również innych żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, niż przyjęcie produktu 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) 802 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, u pacjentów występował ból brzucha o nasileniu średnio 5,6 punktów w skali nasilenia bólu (skala 0-10) z 2,2% dni, w których nie występował ból brzucha, średnia punktacja wzdęcia wynosiła 6,6 (skala 0-10) a średnia liczba samoistnych wypróżnień (ang. *Spontaneous bowel movement* - SBM) tygodniowo wynosiła 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 samoistne wypróżnienia oraz ≤ 5 samoistnych wypróżnień (SBM) tygodniowo w 2-tygodniowym okresie wstępnym badania.

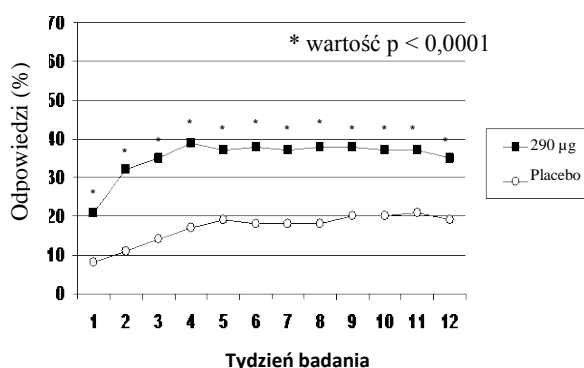
Skojarzone pierwotne punkty końcowe w obu badaniach klinicznych stanowił stopień odpowiedzi pacjentów na leczenie zespołu jelita drażliwego (IBS) w zakresie zniesienia bólu po 12 tygodniach oraz stopień odpowiedzi w zakresie bólu brzucha i (lub) uczucia dyskomfortu po 12 tygodniach. Stopień odpowiedzi 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 ($p < 0,0001$).

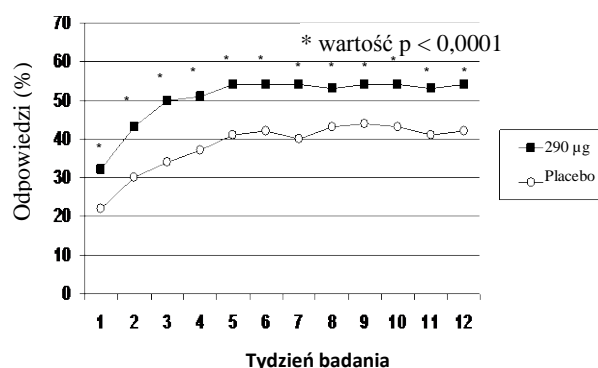
W obu badaniach opisaną poprawę obserwowano w tygodniu 1 i utrzymywała się ona przez cały okres leczenia (Rysunki 1 i 2). Wykazano, że linaklotyd nie powoduje efektu z odbicia w przypadku zakończenia leczenia po 3 miesiącach ciągłego stosowania.

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 samoistnych 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 produktu leczniczego Constella 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 samoistne wypróżnienie (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: Najmniejszy kwadrat CSBM: Pełne samoistne wypróżnienie

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 2897 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 głównych 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 2897 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, potencjalnego działania rakotwórczego 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 mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Wapnia chlorek dwuwodny
Leucyna

Otoczka kapsułki

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

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: 3 lata.

Po otwarciu butelki, kapsułki należy zużyć w ciągu 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 żelazem krzemionkowym, który utrzymuje suchość kapsułek. Pojemniki należy przechowywać w butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), z zabezpieczeniem z identyfikacją otwarcia oraz zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z co najmniej jednym pojemnikiem ze środkiem osuszającym, zawierającym żel krzemionkowy.

Wielkości opakowań: 10, 28, 60, 90 kapsułek i opakowanie zbiorcze zawierające 112 (4x28) 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

Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonsaugh Industrial Estate
Coolock
Dublin 17
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/801/001
EU/1/12/801/002
EU/1/12/801/003
EU/1/12/801/004
EU/1/12/801/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 listopada 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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