

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weiß- bis gebrochen weiß-orangefarbene undurchsichtige Kapsel (18 mm × 6,35 mm), mit der Aufschrift „290“ in grauer Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Constella wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Kapsel (290 Mikrogramm) einmal täglich. Ärzte sollten die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen. Die Wirksamkeit von Linaclotid wurde in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit einer Dauer von maximal 6 Monaten erwiesen. Wenn der Patient nach 4 Behandlungswochen keine Besserung seiner Symptome erfahren hat, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen und die Risiken einer fortgesetzten Behandlung erneut geprüft werden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen
Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Obwohl bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die Behandlung sorgfältig überwacht und regelmäßig neu beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Constella bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapsel sollte mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Constella sollte angewendet werden, wenn organische Erkrankungen ausgeschlossen wurden und mittelschweres oder schweres RDS-O (siehe Abschnitt 5.1) diagnostiziert wurde.

Patienten sollen über ein mögliches Auftreten von Diarrhö und Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt während der Behandlung aufgeklärt werden. Sollte es unter der Behandlung zu schwerer oder anhaltender Diarrhö oder Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt kommen, muss ein Arzt konsultiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle von anhaltender (z. B. mehr als 1 Woche) oder schwerer Diarrhö sollte das vorübergehende Absetzen von Linaclotid bis zum Abklingen der Diarrhöepisode erwogen und ärztlicher Rat gesucht werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektrolythaushaltes aufweisen (z. B. ältere Personen, Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes, Hypertonie). In diesen Fällen sollte eine Elektrolytkontrolle erwogen werden.

Nach der Anwendung von Linaclotid wurden Fälle von intestinaler Perforation bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer lokalisierten oder diffusen Schwächung der Darmwand in Verbindung stehen können, berichtet. Patienten sollten angewiesen werden, bei schweren, anhaltenden oder sich verschlimmernden Bauchschmerzen unverzüglich ärztliche Hilfe zu suchen; Linaclotid muss abgesetzt werden, wenn diese Symptome auftreten.

Linaclotid wurde nicht an Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie etwa Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, untersucht. Die Anwendung von Constella bei diesen Patienten kann deshalb nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten bei älteren Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des erhöhten Risikos für Diarrhö, das in den klinischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.8), sollte bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten sein und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung regelmäßig sorgfältig beurteilt werden.

Kinder und Jugendliche

Constella sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Da bekannt ist, dass der GC-C-Rezeptor bei sehr jungen Patienten überexprimiert wird, könnten Kinder unter 2 Jahren besonders empfindlich auf die Wirkungen von Linaclotid reagieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Linaclotid ist nach Gabe der empfohlenen klinischen

Dosen kaum im Plasma nachweisbar. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Linaclotid weder ein Substrat noch ein Inhibitor/Induktor des Cytochrom-P450-Enzymsystems ist und keine Wechselwirkungen mit einer Reihe von häufigen Efflux- und Aufnahme-Transportern verursacht (siehe Abschnitt 5.2).

Eine klinische Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung an gesunden Probanden hat gezeigt, dass Linaclotid in therapeutischer Dosis weder nach dem Essen noch im nüchternen Zustand im Plasma nachweisbar war. Die Einnahme von Constella nach dem Essen hatte häufigeren und weicheren Stuhl sowie mehr gastrointestinale unerwünschte Ereignisse zur Folge als im nüchternen Zustand (siehe Abschnitt 5.1). Die Kapsel sollte 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern oder Laxanzien oder NSAID kann das Diarrhörisiko erhöhen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Constella mit solchen Arzneimitteln ist daher Vorsicht geboten.

In Fällen von schwerer oder anhaltender Diarrhö kann die Resorption von anderen oral angewendeten Arzneimitteln beeinträchtigt werden. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann herabgesetzt sein und die Anwendung einer zusätzlichen Verhütungsmethode wird empfohlen, um ein mögliches Versagen des oralen Kontrazeptivums zu verhindern (siehe Verschreibungsinformationen des oralen Kontrazeptivums). Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Arzneimitteln mit engem therapeutischem Index, die im Darm resorbiert werden, wie z. B. Levothyroxin, da ihre Wirksamkeit herabgesetzt sein kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen begrenzt Daten für die Anwendung von Linaclotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme ist ein Verzicht auf die Anwendung von Constella in der Schwangerschaft anzuraten.

Stillzeit

Constella wird nach oraler Anwendung kaum resorbiert. In der Milch von sieben stillenden Frauen, die Linaclotid bereits therapeutisch einnahmen, wurden weder Linaclotid noch sein aktiver Metabolit nachgewiesen. Daher wird davon ausgegangen, dass das Stillen nicht zu einer Exposition des Kindes gegenüber Linaclotid führt und dass Constella während der Stillzeit angewendet werden kann.

Die Wirkungen von Linaclotid oder seines Metaboliten auf die Milchproduktion bei stillenden Frauen wurde nicht untersucht.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Constella hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Linaclotid wurde 1.166 Patienten mit RDS-O in kontrollierten klinischen Studien oral gegeben. Insgesamt 892 dieser Patienten erhielten Linaclotid in der empfohlenen Dosis von 290 Mikrogramm einmal täglich. Die gesamte Exposition im klinischen Entwicklungsplan überschritt 1.500 Patientenjahre. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Behandlung mit Constella war Diarrhö, hauptsächlich von leichter bis mäßiger Intensität. Diese trat bei weniger als 20% der Patienten auf. In seltenen und schwereren Fällen kann dies – in der Folge – zum Auftreten von Dehydratation, Hypokaliämie, erniedrigtem Bikarbonat im Blut, Schwindelgefühl und Orthostasesyndrom führen.

Andere häufige Nebenwirkungen (> 1%) waren Bauchschmerzen, abdominelle Distension und Flatulenz.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei der empfohlenen Dosis von 290 Mikrogramm einmal täglich beobachtet. Den entsprechenden Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten

(< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Diarrhö ist die häufigste Nebenwirkung und steht im Einklang mit der pharmakologischen Wirkung des Wirkstoffes. In klinischen Studien litten 2% der behandelten Patienten an schwerer Diarrhö und 5% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Diarrhö ab.

Der Großteil der beobachteten Fälle von Diarrhö war leicht (43%) bis mäßig (47%); bei 2% der behandelten Patienten trat schwere Diarrhö auf. Etwa die Hälfte der Diarrhöepisodes begann innerhalb der ersten Behandlungswoche.

Bei einem Drittel der Patienten klang der Durchfall innerhalb von 7 Tagen ab. 80 Patienten (50%) litten jedoch mehr als 28 Tage an Durchfall (das entspricht 9,9% aller mit Linaclotid behandelten Patienten).

Insgesamt 5% der Patienten in klinischen Studien brachen die Behandlung aufgrund von Diarrhö ab. Bei den Patienten, bei denen die Diarrhö zum Absetzen der Behandlung führte, klang die Diarrhö nach wenigen Tagen nach Beendigung der Behandlung ab.

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre), Patienten mit hohem Blutdruck oder Diabetes wurde Diarrhö häufiger beobachtet als in der in die klinischen Studien aufgenommenen Gesamtpopulation mit RDS-O.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Symptomen führen, die auf einer Verstärkung der bekannten pharmakodynamischen Wirkungen des Arzneimittels beruhen, vor allem Diarrhö. In einer Studie an gesunden Freiwilligen, die eine Einzeldosis von 2.897 Mikrogramm (das bis zu 10-fache der empfohlenen therapeutischen Dosis) erhielten, stimmte das Sicherheitsprofil dieser Probanden mit dem in der Gesamtpopulation überein, in der Diarrhö das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis war.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient eine symptomatische Behandlung erhalten und je nach Bedarf unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Obstipation, andere Mittel gegen Obstipation, ATC Code: A06AX04

Wirkmechanismus

Linaclotid ist ein Guanylatcyclase-C (GC-C)-Rezeptor-Agonist mit sekretorischen und viszeralen analgetischen Wirkungen.

Linaclotid ist ein synthetisches 14-Aminosäuren-Peptid, das strukturell mit der endogenen Guanylin-Peptid-Familie verwandt ist. Sowohl Linaclotid als auch sein aktiver Metabolit binden an den GC-C-Rezeptor, und zwar an der luminalen Oberfläche des Darmepithels. Es konnte an Tiermodellen gezeigt werden, dass Linaclotid aufgrund seiner Wirkung am GC-C-Rezeptor viszerale Schmerzen verringert und den Magen-Darm-Transit beschleunigt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass es auch beim Menschen die Kolontransitzeit beschleunigt. Die Aktivierung des GC-C-Proteins führt zu einer Steigerung der Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), sowohl extra- als auch intrazellulär. Extrazelluläres cGMP senkt die Schmerzfasersaktivität, was zu verringerten viszeralen Schmerzen in Tiermodellen führt. Intrazelluläres cGMP verursacht durch die Aktivierung des Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulators (CFTR) eine Sekretion von Chlorid und Bikarbonat in das Darmlumen, was zu vermehrter Darmflüssigkeit und schnellerem Kolontransit führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Cross-over-Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung erhielten 18 gesunde Probanden 7 Tage lang 290 Mikrogramm Constella, sowohl in nüchternem Zustand als auch nach dem Essen. Die Einnahme von Constella unmittelbar nach einem stark fetthaltigen Frühstück führte zu häufigerem

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Virale Gastroenteritis			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokaliämie Dehydratation Appetit vermindert		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl			
Gefäßerkrankungen			Orthostasesyndrom		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Bauchschmerzen Flatulenz Abdominelle Distension	Stuhlinkontinenz Drang zur Stuhlentleerung Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt, einschließlich hämorrhoidaler und rektaler Blutung Übelkeit Erbrechen	Gastrointestinale Perforation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria		Hautausschlag
Untersuchungen				Bikarbonat im Blut erniedrigt	

und weicherem Stuhl sowie mehr gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen als die Einnahme in nüchternem Zustand.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Linaclotid wurde anhand von zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit RDS-O bewertet. In einer klinischen Studie (Studie 1) wurden 802 Patienten mit 290 Mikrogramm Constella oder Placebo einmal täglich für eine Dauer von 26 Wochen behandelt. In der zweiten klinischen Studie (Studie 2) wurden 800 Patienten 12 Wochen lang behandelt und dann erneut in eine zusätzliche 4-wöchige Behandlungsperiode randomisiert. Während der 2-wöchigen Baseline-Periode vor der Behandlung wiesen die abdominalen Schmerzen der Patienten einen mittleren Wert von 5,6 auf (auf einer Skala von 0 bis 10), mit 2,2% bauchschmerzfreien Tagen. Bei dem Symptom Blähungen gaben die Patienten einen mittleren Wert von 6,6 an (Skala von 0 bis 10) und die durchschnittliche Anzahl spontaner Stuhlgänge (SSG) pro Woche betrug 1,8.

Die in die klinischen Phase-III-Studien aufgenommene Patientenpopulation wies folgende Eigenschaften auf: Durchschnittsalter 43,9 Jahre [Altersbereich zwischen 18 und 87 Jahren mit 5,3% ≥ 65 Jahren], 90,1% Frauen. Alle Patienten erfüllten die Rom-II-Kriterien für RDS-O. Es war Voraussetzung, dass ihre abdominalen Schmerzen während der 2-wöchigen Baseline-Periode einen mittleren Wert von ≥ 3 auf einer numerischen Beurteilungsskala von 0 bis 10 aufwiesen (Kriterien, die einer Population mit mittlerer bis schwerer RDS entsprechen), und sie < 3 vollständige spontane Stuhlgänge (VSSG) und ≤ 5 SSG pro Woche verzeichneten.

Die gemeinsamen primären Endpunkte in beiden klinischen Studien waren die Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome nach 12 Wochen und die Ansprechrate hinsichtlich abdominalen Schmerzen/Beschwerden nach 12 Wochen. Als RDS-Symptom-Responder wurde ein Patient definiert, der während mindestens 50% der Behandlungsperiode eine erhebliche oder vollständige Besserung seiner RDS Symptome verspürte. Ein Responder hinsichtlich der abdominalen Schmerzen/Beschwerden war ein Patient, der eine mindestens 30-prozentige Besserung während mindestens 50% der Behandlungsperiode verspürte.

Bezüglich der 12-Wochen-Daten zeigte Studie 1, dass 39% der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 17% der Placebo-Patienten Responder hinsichtlich der Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome ($p < 0,0001$) waren. 54% der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 39% der Placebo-Patienten waren Responder hinsichtlich der abdominalen Schmerzen/Beschwerden ($p < 0,0001$). Studie 2 zeigte, dass 37% der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 19% der Placebo-Patienten Responder hinsichtlich der Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome ($p < 0,0001$)

und 55% der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 42% der Placebo-Patienten Responder hinsichtlich der abdominalen Schmerzen/Beschwerden ($p < 0,0002$) waren.

Bezüglich der 26-Wochen-Daten zeigte Studie 1, dass 37% bzw. 54% der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 17% bzw. 36% der Placebo-Patienten Responder hinsichtlich der Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome ($p < 0,0001$) bzw. der abdominalen Schmerzen/Beschwerden ($p < 0,0001$) waren.

In beiden Studien konnten diese Verbesserungen bereits nach einer Woche beobachtet werden und hielten über die gesamte Behandlungsperiode an (Abbildungen 1 und 2). Es konnte gezeigt werden, dass Linaclotid keinen Rebound-Effekt verursacht, wenn die Behandlung nach 3 Monaten kontinuierlicher Behandlung beendet wurde.

Siehe Abb. 1 und Abb. 2 unten

Andere Anzeichen und Symptome des RDS-O verbesserten sich bei mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber Placebo-Patienten ($p < 0,0001$) wie in der untenstehenden Tabelle angegeben, darunter Blähungen, die Häufigkeit von vollständigen

spontanen Stuhlgängen (VSSG), mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang und die Stuhlkonsistenz. Die Wirkung wurde nach Woche 1 erreicht und hielt über die gesamte Behandlungsperiode an.

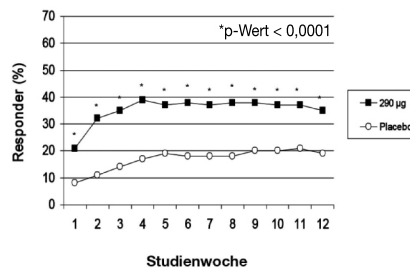
Siehe Tabelle unten

Die Behandlung mit Linaclotid führte auch zu signifikanten Verbesserungen von Lebensqualitätsparametern, welche durch validierte und krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebögen gemessen wurde (IBS-QoL; $p < 0,0001$), und EuroQoL ($p = 0,001$). Bei 54% der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 39% der Placebo-Patienten konnte eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität insgesamt (IBS-QoL, > 14 Punkte Unterschied) erzielt werden.

Kinder und Jugendliche

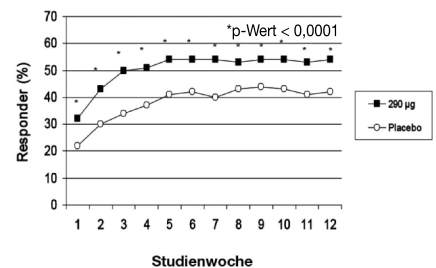
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Constella eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei funktioneller Obstipation gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Abb. 1 Responder hinsichtlich der Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome



Gepoolte klinische Phase-III-Wirksamkeitsstudien (Studie 1 und 2) OC-Methode (ITT-Population)

Abb. 2 Responder hinsichtlich abdominalen Schmerzen/Beschwerden



Gepoolte klinische Phase-III-Wirksamkeitsstudien (Studie 1 und 2) OC-Methode (ITT-Population)

Wirkung von Linaclotid auf die RDS-O Symptome während der ersten 12 Behandlungswochen in den gepoolten klinischen Phase-III-Wirksamkeitsstudien (Studien 1 und 2).

Wichtigste sekundäre Endpunkte	Placebo (N = 797)			Linaclotid (N = 805)			Mittlere Differenz nach der LS-Methode
	Baseline Mittelwert	12 Wochen Mittelwert	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert	Baseline Mittelwert	12 Wochen Mittelwert	Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert	
Blähungen (11-teilige numerische Beurteilungsskala)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
VSSG/Woche	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Stuhlkonsistenz (BSFS-Skala)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (5-teilige Ordinalskala)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

* $p < 0,0001$, Linaclotid vs. Placebo. LS: Kleinstes Quadrat

VSSG: vollständiger spontaner Stuhlgang, mit einem Gefühl der vollständigen Darmentleerung verbunden

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Linaclotid ist nach oraler Gabe der therapeutischen Dosis im Allgemeinen nur minimal im Plasma nachweisbar, weshalb keine pharmakokinetischen Standardparameter berechnet werden können.

Einzeldosierungen von bis zu 966 Mikrogramm und Mehrfachdosierungen von bis zu 290 Mikrogramm Linaclotid hatten keine nachweisbaren Plasmaspiegel der Mutterverbindung oder deren aktivem Metaboliten (Des-Tyrosin) zu Folge. Bei einer Gabe von 2.897 Mikrogramm an Tag 8 im Anschluss an einen 7-tägigen Zyklus von 290 Mikrogramm/Tag konnte Linaclotid nur bei 2 von 18 Probanden in Konzentrationen knapp oberhalb der Quantifizierungsgrenze von 0,2 ng/ml nachgewiesen werden (Konzentrationen lagen im Bereich von 0,212 bis 0,735 ng/ml). In den beiden Phase-III-Pivotal-Studien, in denen bei Patienten 290 Mikrogramm Linaclotid einmal täglich angewendet wurde, konnte Linaclotid nur bei 2 von 162 Patienten etwa 2 Stunden nach der ersten Linaclotid-Dosis nachgewiesen werden (die Konzentrationen lagen bei 0,241 ng/ml bis 0,239 ng/ml) und bei keinem der Patienten nach 4 Behandlungswochen. Der aktive Metabolit konnte zu keinem Zeitpunkt bei keinem der 162 Patienten nachgewiesen werden.

Verteilung

Da Linaclotid nach Gabe therapeutischer Dosen kaum im Plasma nachweisbar ist, wurden keine Studien zur Standardverteilung durchgeführt. Es wird erwartet, dass Linaclotid in vernachlässigbarem Ausmaß oder gar nicht systemisch verteilt wird.

Biotransformation

Linaclotid wird lokal im Magen-Darm-Trakt zu seinem aktiven Primärmetaboliten Des-Tyrosin metabolisiert. Sowohl Linaclotid als auch sein aktiver Metabolit Des-Tyrosin werden reduziert und im Magen-Darm-Trakt enzymatisch in kleinere Peptide und natürlich vorkommende Aminosäuren proteolysiert.

Die potenziell hemmende Wirkung von Linaclotid und seinem aktiven Primärmetaboliten MM-419447 auf die menschlichen Efflux-Transporter BCRP, MRP2, MRP3 und MRP4 und auf die menschlichen Aufnahme-Transporter OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 und OCTN1 wurde in vitro untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass bei klinisch relevanten Konzentrationen keines der Peptide hemmend auf häufige Efflux- und Aufnahme-Transporter wirkt.

Des Weiteren wurde in vitro untersucht, ob Linaclotid und seine Metaboliten häufige Darmenzyme (CYP2C9 und CYP3A4) und Leberenzyme (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4) hemmen bzw. die Leberenzyme (CYP1A2, 2B6 und 3A4/5) anregen. Die Ergebnisse dieser Studien haben gezeigt, dass Linaclotid und der Des-Tyrosin-Metabolit das Cytochrom-P450-Enzymsystem weder hemmen noch anregen.

Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 2.897 Mikrogramm Linaclotid an Tag 8 im

Anschluss an einen 7-tägigen Zyklus von 290 Mikrogramm/Tag bei 18 gesunden Probanden wurden etwa 3% bis 5% der Dosis im Stuhl ausgeschieden, nahezu vollständig als aktiver Des-Tyrosin-Metabolit.

Alter und Geschlecht

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Alter und Geschlecht auf die klinischen pharmakokinetischen Eigenschaften von Linaclotid durchgeführt, da es kaum im Plasma nachweisbar ist. Es wird nicht erwartet, dass das Geschlecht Einfluss auf die Dosierung hat. Für altersbezogene Informationen siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8.

Nierenfunktionsstörung

Constella wurde nicht an Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Linaclotid ist kaum im Plasma nachweisbar. Daher wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Clearance der Muttersubstanz oder deren Metaboliten beeinträchtigt.

Leberfunktionsstörung

Constella wurde nicht an Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Linaclotid ist kaum im Plasma nachweisbar und wird nicht durch die Cytochrom-P450-Enzyme der Leber metabolisiert, weshalb nicht erwartet wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Verstoffwechslung oder die Clearance von Linaclotid oder deren Metaboliten beeinträchtigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (4–6 mPa s)
Calciumchlorid-Dihydrat
Leucin

Kapselhülle
Titandioxid (E171)
Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)
Macrogol 3350

Kapseltinte

Schellack
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche für 28, 90 und Mehrfachpackung mit 112 (4 Packungen von je 28) Kapseln: 3 Jahre.

Ungeöffnete Flasche für 10 Kapseln: 2 Jahre.
Nach Anbruch: 18 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche enthält einen oder mehrere versiegelte Beutel mit Kieselgel, um die Kapseln trocken zu halten. Den Beutel in der Flasche belassen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit Originalitätssiegel und kindergesichertem Verschluss, zusammen mit einem oder mehreren Trockenmittelbeuteln mit Kieselgel.

Packungsgrößen: 10, 28 oder 90 Kapseln und Bündelpackungen mit 112 (4 Packungen à 28) Kapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. August 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt