

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram hårde kapsler.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 290 mikrogram linaclotid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Hård kapsel.

Hvid til off white-orange uigennemsigtig kapsel (18 mm x 6,35 mm) mærket "290" med gråt blæk.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Constella er indiceret til voksne til symptomatisk behandling af moderat til svær irriteret tyktarm med obstipation (IBS-C).

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Den anbefalede dosis er en kapsel (290 mikrogram) en gang dagligt.

Læger bør med jævne mellemrum vurdere behovet for fortsat behandling. Virkningen af linaclotid er klarlagt i placebokontrollerede dobbeltblinde studier i op til 6 måneder. Hvis patienten ikke har oplevet forbedring af symptomer efter 4 ugers behandling, skal patienten undersøges på ny, og fordele og risici ved at fortsætte behandlingen bør overvejes igen.

#### Særlige populationer

##### *Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 5.2).

##### *Ældre population*

Selvom det ikke er nødvendigt at foretage dosisjustering for ældre patienter, skal behandlingen nøje overvåges og regelmæssigt revurderes (se pkt. 4.4).

##### *Pædiatrisk population*

Constellas sikkerhed og virkning hos børn og teenagere under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Constella bør ikke anvendes til børn og unge (se pkt. 5.1).

#### Administration

Oral anvendelse. Kapslen bør tages mindst 30 minutter inden et måltid (se pkt. 4.5).

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med kendt eller formodet mekanisk gastrointestinal obstruktion.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Constella bør kun bruges efter organiske sygdomme er blevet udelukket og en diagnose af moderat til svær IBS-C (se pkt. 5.1) er fastslået.

Patienter skal være opmærksomme på mulig forekomst af diarré og blødning i den nedre del af mave-tarm-kanalen under behandlingen. De skal instrueres i at informere deres læge, hvis der forekommer svær eller langvarig diarré eller blødning i den nedre del af mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.8).

Hvis der forekommer svær eller langvarig diarré (f.eks. over 1 uge), bør der søges lægehjælp, og det bør overvejes midlertidigt at afbryde behandlingen med linaclotid, indtil problemet med diarré er løst. Der skal udvises yderligere forsigtighed hos patienter med særlig risiko for forstyrrelse af vand- eller elektrolytbalancen (f.eks. ældre, patienter med kardiovaskulære sygdomme, diabetes, hypertension), og elektrolytkontrol bør overvejes.

Der er blevet rapporteret tilfælde af tarmperforering efter brug af linaclotid hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med lokal eller diffus svaghed i tarmvæggen. Patienterne skal rådes til omgående at søge lægehjælp i tilfælde af svære, vedvarende eller forværrede abdominale smerter. Linaclotid skal seponeres, hvis disse symptomer opstår.

Linaclotid er ikke blevet undersøgt hos patienter med kroniske inflammatoriske sygdomme i mave-tarmkanalen, såsom Crohns sygdom og colitis ulcerosa. Det anbefales derfor ikke at anvende Constella hos disse patienter.

#### Ældre patienter

Der foreligger begrænsede data om ældre patienter (se pkt. 5.1). På grund af den øgede risiko for diarré set i kliniske studier (se pkt. 4.8), bør disse patienter overvåges nøje, og behandlingens benefit/risk-forhold bør vurderes omhyggeligt og regelmæssigt.

### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Linaclotid kan sjældent detekteres i plasma efter administration af de anbefalede kliniske doser, og *in vitro*-studier har vist, at linaclotid hverken er et substrat eller en hæmmer/induktor af cytochrom P450-enzymssystemet og ikke interagerer med en række almindelige efflux- og optagelsestransportører (se pkt. 5.2).

Et klinisk studie af fødevareinteraktion hos raske forsøgspersoner viste, at linaclotid ikke kunne detekteres i plasma, hverken i fastende tilstand eller efter indtagelse af føde ved de terapeutiske doser. Indtagelse af Constella efter et måltid medførte hyppigere og løsere afføringer samt flere gastrointestinale bivirkninger end i fastende tilstand (se pkt. 5.1). Kapslen bør indtages mindst 30 minutter før et måltid (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med protonpumpehæmmere, afføringsmidler eller NSAID kan øge risikoen for diarré. Der bør udvises forsigtighed, når Constella administreres sammen med denne type lægemidler.

I tilfælde af svær eller langvarig diarré kan absorption af andre orale lægemidler blive påvirket. Virkningen af orale præventionsmidler kan nedsættes, og det anbefales at anvende en ekstra præventionsform for at forebygge mulig svigt af oral prævention (se informationen for den orale prævention). Der bør udvises forsigtighed ved udskrivelse af recepter på lægemidler, som absorberes i

tarmen med et snævert behandlingsindeks som f.eks. levothyroxin, da deres virkning kan blive reduceret.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der foreligger kun begrænsede data for brugen af linaclotid hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør anvendelse af Constella undlades under graviditet.

##### Amning

Constella absorberes i minimal grad efter oral administration. I et ammestudie med mælk alene hos syv ammende kvinder, der allerede fik behandling med linaclotid, blev hverken linaclotid eller dets aktive metabolit påvist i mælken. Det forventes derfor ikke, at amning medfører eksponering af spædbarnet for linaclotid, og Constella kan anvendes under amning.

Virkningen af linaclotid eller dets metabolit på mælkeproduktionen hos ammende kvinder er ikke blevet undersøgt.

##### Fertilitet

Dyreforsøg indikerer, at der ingen effekt er på den mandlige og kvindelige fertilitet.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Constella påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Linaclotid er givet oralt til 1.166 patienter med IBS-C i kontrollerede kliniske studier. Af disse patienter modtog 892 patienter linaclotid med den anbefalede dosis på 290 mikrogram pr. dag. Den samlede eksponering i den kliniske udviklingsplan oversteg 1.500 patient-år. Den hyppigst rapporterede bivirkning i forbindelse med behandling med Constella var diarré, hovedsagelig af mild til moderat intensitet, som forekom hos mindre end 20 % af patienterne. I sjældne og mere alvorlige tilfælde kan det – som en følgevirkning – føre til dehydrering, hypokaliæmi, reduceret bicarbonat i blodet, svimmelhed og ortostatisk hypotension.

Andre almindelige bivirkninger (>1 %) var abdominale smerter, abdominal udspiling og flatulens.

##### Tabuleret liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev rapporteret i kliniske studier og erfaring efter markedsføring ved den anbefalede dosis på 290 mikrogram pr. dag med hyppigheder svarende til: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ) ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1 Bivirkninger i kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring af den anbefalede dosis på 290 mikrogram pr. dag**

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Gastroenteritis viral			
Metabolisme og ernæring			Hypokaliæmi Dehydrering Nedsat appetit		
Nervesystemet		Svimmelhed			
Vaskulære sygdomme			Ortostatisk hypotension		
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Abdominal smerte Flatulens Abdominal udspiling	Fækal inkontinens Defækationstrang Blødning i den nedre del af mave-tarm-kanalen, inkl. blødning fra hæmoroider og blødning fra rectum Kvalme Opkastning	Perforering af mave-tarm-kanalen	
Hud og subkutane væv			Urticaria		Udslæt
Undersøgelser				Reduktion af bicarbonat i blodet	

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diarré er den hyppigste bivirkning, og det stemmer overens med det aktive stofs farmakologiske virkning. 2 % af de behandlede patienter havde svær diarré, og 5 % af patienterne i kliniske studier afbrød behandlingen pga. diarré. Størstedelen af de rapporterede tilfælde af diarré var lette (43 %) til moderate (47 %). Cirka halvdelen af episoderne med diarré startede i den første behandlingsuge.

Diarréen gik over inden for syv dage hos cirka en tredjedel af patienterne, men 80 patienter (50 %) oplevede diarré i mere end 28 dage (hvilket udgør 9,9 % af alle patienter behandlet med linaclo tid). Hos de patienter, hvor diarré førte til seponering, ophørte diarréen nogle få dage efter, at behandlingen var afbrudt.

Ældre (>65 år), hypertensive og diabetiske patienter rapporterede hyppigere forekomst af diarré i forhold til den samlede IBS-C-population, som er inkluderet i de kliniske studier.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan medføre symptomer, der er resultat af en forstærkning af midlets kendte farmakodynamiske virkninger, primært diarré. I et studie med raske frivillige, som modtog en enkelt

dosis på 2.897 mikrogram (op til 10 gange den anbefalede terapeutiske dosis), var sikkerhedsprofilen hos disse forsøgspersoner i overensstemmelse med profilen i den samlede population, som modtog behandling, idet diarré var den mest almindeligt rapporterede bivirkning.

I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk og understøttende behandling indledes efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstipatio, andre midler mod obstipatio, ATC-kode: A06AX04

#### Virkningsmekanisme

Linaclotid er en guanylatcyclase-C (GC-C) receptoragonist med viscerale analgetiske og sekretoriske aktiviteter.

Linaclotid er et syntetisk peptid bestående af 14 aminosyrer, der er strukturelt relateret til den endogene guanylin peptidfamilie. Både linaclotid og dets aktive metabolit binder til GC-C-receptoren på den lumenale overflade af tarmepitelet. Linaclotid har gennem sin virkning på GC-C vist sig at reducere visceral smerte og forkorte transittiden i mave-tarmkanalen i dyremodeller og forkorte transittiden i colon hos mennesker. Aktivering af GC-C resulterer i en stigning i koncentrationen af cyklisk guanosin monofosfat (cGMP), både ekstracellulært og intracellulært. Ekstracellulær cGMP sænker smerte-fiber-aktivitet, hvilket resulterer i reduceret visceral smerte i dyremodeller. Intracellulær cGMP forårsager udskillelse af chlorid og bicarbonat i tarmlumen gennem aktivering af cystisk fibrose transmembran- konduktansregulator (CFTR), der resulterer i øget tarmvæske og accelereret transitid.

#### Farmakodynamisk virkning

I et cross-over-interaktionsstudie med Constella blev 290 mikrogram, givet til 18 raske forsøgspersoner i 7 dage i både fastende og ikke-fastende tilstand. Når Constella blev indtaget umiddelbart efter et morgenmåltid med højt fedtindhold, opstod der hyppigere og tyndere afføring samt flere gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med indtagelse i fastende tilstand.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af linaclotid er dokumenteret i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3 kliniske studier hos patienter med IBS-C. I et af disse kliniske studier (studie 1) blev 802 patienter behandlet med Constella, 290 mikrogram, eller placebo 1 gang dagligt i 26 uger. I det andet kliniske studie (studie 2) blev 800 patienter behandlet i 12 uger og derpå genrandomiseret til en supplerende 4 ugers behandlingsperiode. I den 2-ugers baseline-periode før start af behandling, havde patienterne en middel abdominal smertescore på 5,6 (skala på 0-10) med 2,2 % smertefrie dage, en middel oppustethedsscore på 6,6 (skala på 0-10) og et gennemsnit på 1,8 spontane afføringer (SBM)/uge.

Karakteristika for den patientpopulation, der blev inkluderet i de kliniske fase 3-studier, var som følger: middelalder på 43,9 år [interval 18-87 år med 5,3 %  $\geq$  65 år], 90,1 % kvinder. Alle patienter opfyldte Rome II-kriterierne for IBS-C med en middel abdominal smertescore på  $\geq 3$  på en numerisk 0-10 punktsskala (kriterier, som svarer til en population med moderat til svær grad af IBS),  $< 3$  spontane afføringer med komplet tømning af rectum og  $\leq 5$  SBM'er om ugen i en 2-ugers baseline-periode.

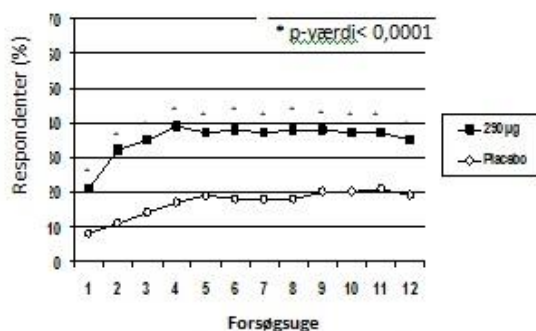
De co-primære endepunkter i begge kliniske studier var respondentraten efter 12 uger med hensyn til IBS-lindring og abdominal(t) smerte/ubehag. En respondent med IBS-lindring var en patient, der var overvejende eller helt afhjulpel i mindst 50 % af behandlingsperioden. En respondent med abdominal(t) smerte/ubehag var en patient, der oplevede en forbedring på 30 % eller derover i mindst 50 % af behandlingsperioden.

Efter 12 uger viste studie 1, at 39 % af de patienter, som blev behandlet med linaclotid, havde et respons på IBS-lindring ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med 17 % af de patienter, som blev behandlet med placebo, og 54 % af de patienter, som blev behandlet med linaclotid, havde respons på abdominal(t) smerte/ubehag ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med 39 % af de patienter, som blev behandlet med placebo. Efter 26 uger viste studie 1, at 37 % og 54 % af de patienter, som blev behandlet med linaclotid, havde respons på henholdsvis IBS-lindring ( $p < 0,0001$ ) og abdominal(t) smerte/ubehag ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med 17 % og 36 % af de patienter, som blev behandlet med placebo.

Efter 12 ugers behandling viste studie 2, at 37 % af de patienter, som blev behandlet med linaclotid, udviste et respons på IBS-lindring ( $p < 0,0001$ ) sammenlignet med 19 % af de patienter, som blev behandlet med placebo, og 55 % af de patienter, som blev behandlet med linaclotid, udviste respons på abdominal(t) smerte/ubehag ( $p = 0,0002$ ) sammenlignet med 42 % af de patienter, som blev behandlet med placebo.

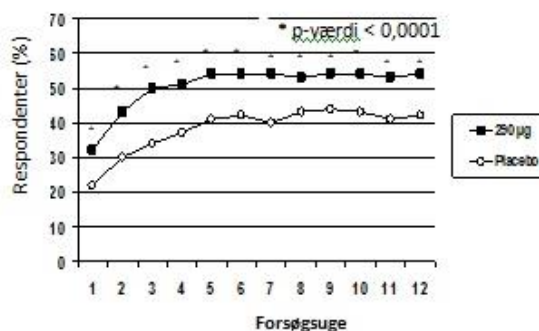
I begge studier konstateredes disse forbedringer i uge 1, og de blev opretholdt i hele behandlingsperioden. Linaclotid udviste ikke rebound-effekt ved behandlingens ophør efter en 3-måneders fortsat behandling.

**Fig. 1 Respondent over for IBS-aflastningsgrad**



Sammenlagte kliniske fase III-effektstudier (studie 1 og 2)  
OC-metode (ITT-population)

**Fig. 2 Respondent med abdominal(t) smerte/ubehag**



Sammenlagte kliniske fase III-effektstudier (studie 1 og 2)  
OC-metode (ITT-population)

Andre tegn og symptomer på IBS-C, inklusiv oppustethed, hyppighed af spontane afføringer med komplet tømning af rectum (CSBM), pressen, afføringens konsistens, blev forbedret hos patienter behandlet med linaclotid vs. placebo ( $p < 0,0001$ ) som vist i følgende tabel. Disse virkninger blev opnået efter 1 uge og opretholdt i de fulde behandlingsperioder.

**Virkningen af linaclotid på IBS-C-symptomer i de første 12 ugers behandling i de poolede kliniske fase 3-effektstudier (studie 1 og 2).**

Betydningsfulde sekundære effekt-parametre	Placebo (N =797)			Linaclotid (N =805)			LS-middelforskel
	Baseline Middel	12 uger Middel	Ændring i forhold til baseline Middel	Baseline Middel	12 uger Middel	Ændring i forhold til baseline Middel	
Oppustethed (11-punkts NRS)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM/uge	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Afføringens konsistens (BSFS-score)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Pressen (5-punkts ordinalskala)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

\*p<0,0001, linaclotid vs. placebo. LS: Least Square (mindste kvadrat)

CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movement (spontan afføring med komplet tømning af rectum)

Behandling med linaclotid resulterede også i signifikante forbedringer i valideret og sygdomsspecifikt livskvalitetsmål (IBS-QoL; p<0,0001) og EuroQoL (p=0,001). Klinisk relevant respons i samlet IBS-QoL (> 14-punkts forskel) blev opnået hos 54 % af de patienter, som blev behandlet med linaclotid, vs. 39 % hos patienter, som blev behandlet med placebo.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Constella i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med funktionel forstoppelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Linaclotid er generelt minimalt detekterbart i plasma efter terapeutisk orale doser, og standard farmakokinetiske parametre kan derfor ikke beregnes.

Efter enkeltdoser på op til 966 mikrogram og flere doser op til 290 mikrogram linaclotid var der ingen detekterbare plasmaniveauer af modersubstansen eller den aktive metabolit (des-tyrosin). Når der blev administreret 2.897 mikrogram på dag 8 efter et 7-dages forløb med 290 mikrogram/dag, var linaclotid kun detekterbart hos 2 ud af 18 forsøgspersoner med koncentrationer lige over den nedre kvantificeringsgrænse på 0,2 ng/ml (koncentrationer lå på mellem 0,212 og 0,735 ng/ml). I de to centrale fase 3-studier, hvori patienter fik en dosis på 290 mikrogram linaclotid en gang dagligt, blev linaclotid kun detekteret hos 2 ud af 162 patienter cirka 2 timer efter den oprindelige linaclotid-dosis (koncentrationer var 0,241 ng/ml til 0,239 ng/ml) og i ingen af de 162 patienter efter 4 ugers behandling. Den aktive metabolit blev ikke detekteret hos nogen af de 162 patienter på noget tidspunkt.

### Fordeling

Da linaclotid sjældent detekteres i plasma efter terapeutiske doser, er der ikke udført standard distributionsstudier. Det forventes, at der ikke forekommer nævneværdig eller systemisk distribution af linaclotid.



### Biotransformation

Linaclotid metaboliseres lokalt i mave-tarmkanalen til dets primære metabolit, des-tyrosin. Både linaclotid og den aktive des-tyrosin- metabolit reduceres og nedbrydes enzymatisk i mave-tarmkanalen til mindre peptider og naturligt forekommende aminosyrer.

Den potentielt hæmmende aktivitet, som linaclotid og dens aktive primære metabolit MM-419447 på de humane effluxtransportører BCRP, MRP2, MRP3 og MRP4 og de humane optagelsestransportører OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 og OCTN1 blev undersøgt *in vitro*. Resultater fra dette studie viste, at ingen af peptiderne er en hæmmer af de almindelige efflux- og optagelsestransportører, som er undersøgt ved klinisk relevante koncentrationer.

Den virkning, som linaclotid og dets metabolitter foranledigede mht. at hæmme de almindelige tarmentzymer (CYP2C9 og CYP3A4) og leverenzzymer (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) eller til at inducere leverenzzymer (CYP1A2, 2B6, og 3A4/5) blev undersøgt *in vitro*.

Resultaterne af disse studier viste, at linaclotid og des-tyrosin-metabolit ikke er hæmmere eller induktorer af cytokrom P450-enzymssystemet.

### Elimination

Efter enkelt doser af 2.897 mikrogram linaclotid på dag 8, efter et 7-dages forløb med 290 mikrogram/dag hos 18 raske frivillige blev cirka 3 - 5 % af dosis genfundet i afføringen, stort set alt sammen som den aktive des-tyrosin-metabolit.

### Alder og køn

Kliniske studier til at bestemme indvirkningen af alder og køn på linaclotids kliniske farmakokinetik er ikke blevet udført, fordi det kun sjældent kan detekteres i plasma. Køn forventes ikke at have nogen indvirkning på dosering. For aldersrelateret information, se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8.

### Nedsat nyrefunktion

Constella er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har nedsat nyrefunktion. Linaclotid kan kun sjældent detekteres i plasma. Nedsat nyrefunktion forventes derfor ikke at påvirke clearance af modersubstansen eller dens metabolit.

### Nedsat leverfunktion

Constella er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har nedsat leverfunktion. Linaclotid kan kun sjældent detekteres i plasma og metaboliseres ikke af lever cytomkrom P450-enzymet, og nedsat leverfunktion forventes derfor ikke at påvirke metabolismen eller clearance af modersubstansen eller dens metabolit.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose,  
Hypromellose 4-6 mPa – substitutionstype 2910  
Calciumchloriddihydrat  
Leucin

#### Kapselskal

Titandioxid (E171)

Gelatine

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Polyethylenglycol

#### Påtrykt farve

Shellac

Propylenglykol

Koncentreret ammoniakopløsning

Kaliumhydroxid

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet beholder med 28, 90 og multipakning med 112 (4 pakker a 28) kapsler: 3 år.

Uåbnet beholder med 10 kapsler: 2 år.

Efter anbrud: 18 uger.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Beholderen indeholder en eller flere forseglede tørrekapsler med silicagel for at holde kapslerne tørre. Lad tørrekapslerne blive i beholderen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, HDPE (high-density polyethylen) beholder med en sikkerhedsforsegling og en børnesikret lukning samt en eller flere tørrekapsler med silicagel.

Pakningsstørrelser: 10, 28 eller 90 kapsler og multipakninger, der indeholder 112 (4 pakker a 28) kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. november 2012  
Dato for seneste fornyelse: 28. august 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE, DER INDEHOLDER EN ENKELT BEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram hårde kapsler  
linaclotid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 290 mikrogram linaclotid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel.  
10 kapsler  
28 kapsler  
90 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse  
**Synk ikke tørremidlet.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter anbrud skal kapslerne bruges inden for 18 uger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

constella 290 mcg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE, DER INDEHOLDER BEHOLDERE MED 4 X 28 KAPSLER  
(MULTIPAKNING) MED BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram hårde kapsler  
linaclotid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 290 mikrogram linaclotid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel.

Multipakning: 112 (4 pakker a 28) kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse  
**Synk ikke tørremidlet.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter anbrud skal kapslerne bruges inden for 18 uger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/801/005 Multipakning: 112 (4 pakker a 28) kapsler

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

constella 290 mcg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDVENDIG ÆSKE, DER INDEHOLDER ENKELTBEHOLDERE MED 28 KAPSLER  
(MULTIPAKNING)**

**UDEN BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram hårde kapsler  
linaclotid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 290 mikrogram linaclotid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel.

28 kapsler. Del af en multipakning, sælges ikke separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse  
**Synk ikke tørremidlet.**

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter anbrud skal kapslerne bruges inden for 18 uger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/801/001/005 Multipakning: 112 (4 pakker a 28) kapsler

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

constella 290 mcg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****BEHOLDER ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram hårde kapsler  
linaclotid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver kapsel indeholder 290 mikrogram linaclotid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hård kapsel.  
10 kapsler  
28 kapsler  
90 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP  
Efter anbrud skal kapslerne bruges inden for 18 uger.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AbbVie (som logo)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/801/001 10 kapsler

EU/2/12/801/002 28 kapsler

EU/4/12/801/004 90 kapsler

EU/1/12/801/005 Multipakning: 112 (4 pakker a 28) kapsler

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Constella 290 mikrogram hårde kapsler linaclotid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Constella
3. Sådan skal du tage Constella
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Anvendelse

Constella indeholder det aktive stof linaclotid. Det anvendes til at behandle symptomerne på moderat til svær irritable tyktarm (ofte blot betegnet "IBS") med forstoppelse hos voksne patienter.

IBS er en almindelig tarmsygdom. Hovedsymptomerne på IBS med forstoppelse inkluderer:

- mave- eller underlivssmerter
- oppustet fornemmelse
- mindre hyppig, hård eller kugleformet afføring (fæces) i små stykker

Disse symptomer kan variere fra person til person.

##### Sådan virker Constella

Constella virker lokalt i din tarm og hjælper dig til at føle mindre smerte, mindre oppustet og med at genoprette tarmens normale funktion. Det absorberes ikke i kroppen, men hæfter sig på en receptor på tarmens overflade, som hedder guanylat cyclase C. Ved at hæfte sig til denne receptor, blokerer den så smertefornemmelsen, og giver væske mulighed for at løbe fra kroppen ind i tarmen, hvorved afføringen bliver løsere og hyppigere.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Constella

##### Tag ikke Constella

- hvis du er allergisk over for linaclotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Constella (angivet i punkt 6).
- hvis du eller din læge ved, at du har en blokering i din mave eller tarm.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Din læge har givet dig denne medicin, efter han/hun har udelukket andre sygdomme, særligt i tarmene og konkluderet, at du har IBS med forstoppelse. Da symptomerne på disse andre sygdomme kan være de samme som for IBS, er det vigtigt, at du straks fortæller lægen om eventuelle ændringer eller uregelmæssigheder i dine symptomer.

Hvis du oplever svær eller langvarig diarré (hyppig vandig afføring i 7 dage eller derover), skal du venligst holde op med at tage Constella og kontakte din læge (se punkt 4). Sørg for at drikke rigeligt med væske for at erstatte vand og elektrolytter som kalium, som du mistede ved diarréen.

Hvis du har svære mavesymptomer, som varer ved eller forværres, skal du holde op med at tage Constella og straks kontakte din læge, da dette kan være symptomer på udvikling af et hul i tarmvæggen (perforering af mave-tarm-kanalen). Se punkt 4.

Tal med din læge, hvis du oplever blødning fra tarmen eller endetarmen.

Du skal være ekstra forsigtig, hvis du er over 65 år, da der så er en højere risiko for at få diarré.

Vær også ekstra forsigtig, hvis du har svær eller langvarig diarré og en yderligere sygdom, såsom højt blodtryk, tidligere hjertekarsygdom (f.eks. såsom tidligere hjertetilfælde) eller diabetes.

Tal med din læge, hvis du har en betændelsessygdom i tarmen, såsom Crohns sygdom eller ulcerativ colitis, da Constella ikke er anbefalet til disse patienter.

### **Børn og unge**

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 18 år, da sikkerheden og effekten ved Constella endnu ikke er klarlagt i denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Constella**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

- Nogle lægemidler virker muligvis ikke lige så godt, hvis du har svær eller langvarig diarré, såsom:
  - P-piller. Hvis du har meget svær diarré, virker p-pillen muligvis ikke korrekt, og det anbefales at bruge en ekstra præventionsmetode. Se indlægssedlen til den p-pille, som du tager.
  - Lægemidler, som kræver meget nøje og eksakt dosering, såsom lyothyroxin (et hormon til behandling af nedsat skjoldbruskkirtelfunktion).
- Nogle lægemidler kan øge risikoen for diarré, når de tages sammen med Constella, såsom:
  - Lægemidler til behandling af mavesår eller overdreven produktion af mavesyre, kaldet protonpumpeinhibitorer.
  - Lægemidler til behandling af smerte og betændelse, kaldet NSAID.
  - Afføringsmidler.

### **Brug af Constella sammen med mad**

Constella medfører hyppigere afføring og diarré (løsere afføring), når det tages med mad, end når det tages på tom mave (se punkt 3).

### **Graviditet og amning**

Der findes kun begrænset information om Constellas virkning på gravide og ammende kvinder.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, må du kun bruge denne medicin efter aftale med lægen.

I et ammestudie med mælk alene hos syv ammende kvinder, der allerede fik behandling med linaclotid, blev hverken linaclotid eller dets aktive metabolit påvist i mælken. Det forventes derfor ikke, at amning medfører at spædbarnet for linaclotid, og Constella kan anvendes under amning.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Constella vil ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **3. Sådan skal du tage Constella**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis er en kapsel (dvs. 290 mikrogram linaclo tid) oralt en gang dagligt. Kapslen skal tages mindst 30 minutter før et måltid.

Tal med lægen, hvis du ikke oplever en bedring af symptomerne **efter 4 ugers** behandling.

#### **Hvis du har taget for meget Constella**

Den mest sandsynlige virkning af at tage for meget Constella er diarré. Kontakt lægen eller apoteket, hvis du har taget for meget af lægemidlet.

#### **Hvis du har glemt at tage Constella**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag blot den næste dosis på det planlagte tidspunkt og fortsæt på normal vis.

#### **Hvis du holder op med at tage Constella**

Det er bedst at tale med lægen om at stoppe behandlingen, før du stopper. Behandling med Constella kan imidlertid stoppes helt risikofrit når som helst.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Diarré

Diarré varer normalt ikke så længe. Hvis du imidlertid oplever svær eller langvarig diarré (hyppig vandig afføring i 7 dage eller derover) og føler dig svimmel, omtåget eller mat, skal du holde op med at tage Constella og kontakte lægen.

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Mave- eller underlivssmerter
- Oppustet fornemmelse
- Luft i maven
- Maveinfluenza (viral gastroenteritis)
- Følelse af svimmelhed

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Manglende kontrol over, hvornår du har afføring (fækal inkontinens)
- Defækationstrang
- Svimmelhed, hvis du rejser dig hurtigt op
- Dehydrering
- Lavt kaliumniveau i blodet
- Nedsat appetit

- Blødning fra endetarmen
- Blødning fra tarmen eller endetarmen, inklusive blødning fra hæmorrider
- Kvalme
- Opkastning
- Nældefeber (urticaria)

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Reduceret bicarbonat i blodet
- Udvikling af et hul i tarmvæggen (perforering af mave-tarm-kanalen)

**Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Udslæt

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og beholderen efter "EXP".

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Når beholderen er åbnet, skal kapslerne anvendes inden for 18 uger.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**Advarsel:** Beholderen indeholder en eller flere forseglede tørrekapsler med silicagel for at holde kapslerne tørre. Lad tørrekapslerne blive i beholderen. Tørrekapslerne må ikke sluges.

Brug ikke lægemidlet, hvis du ser nogen tegn på beskadigelse af beholderen eller nogen ændring i kapslernes udseende.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Constella indeholder

- Aktivt stof: linaclotid. Hver kapsel indeholder 290 mikrogram linaclotid.
- Øvrige indholdsstoffer:

Kapselindehold: mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, calciumchloriddihydrat og leucin.

Kapselskal: rød jernoxid (E172), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), gelatine og polyethylenglycol.

Kapselblæk: shellac, propylenglykol, koncentreret ammoniakopløsning, kaliumhydroxid, titandioxid (E171) og sort jernoxid (E172).

## Udseende og pakningsstørrelser

Kapslerne er hvide til off white-orange uigennemsigtige kapsler mærket "290" med gråt blæk.

De er pakket i en hvid, HDPE (high density polyethylen) beholder med en sikkerhedsforsegling og et børnesikret skruelåg samt en eller flere tørrekapsler med silicagel.

Constella fås i pakninger, der indeholder 10, 28 eller 90 kapsler og i multipakninger med 112 kapsler, der består af 4 æsker, der hver indeholder 28 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: + 370 5 205 3023

### България

АБВи ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

### Danmark

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

### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 27780331

### Deutschland

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

### Nederland

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel. +372 6231011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

For at lytte til eller rekvirere en kopi af denne indlægsseddel <brailleskrift>, <stor skrift (magnaprint)> eller <lydfil>, kontakt venligst den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.