

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Constella 290 microgrammes, gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 290 microgrammes de linaclotide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélule opaque blanc à blanc cassé/orange (18 mm x 6,35 mm) avec l'inscription « 290 » marquée à l'encre grise.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Constella est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation (SII-C).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La posologie recommandée est d'une gélule (290 microgrammes) une fois par jour.

Les médecins doivent régulièrement évaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'efficacité du linaclotide a été démontrée au cours d'études en double aveugle contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 6 mois. Si les patients n'ont pas présenté d'amélioration de leurs symptômes après 4 semaines de traitement, ils doivent être examinés de nouveau, et le bénéfice et les risques de poursuivre le traitement doivent être réévalués.

#### Populations particulières

##### *Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

##### *Patients âgés*

Bien qu'aucun ajustement de la posologie ne soit requis chez les patients âgés, le traitement doit être étroitement surveillé et régulièrement réévalué (voir rubrique 4.4).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Constella chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Constella ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 5.1).

## Mode d'administration

Voie orale. La gélule doit être prise au moins 30 minutes avant un repas (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Constella ne peut être administré qu'après exclusion de maladies organiques et établissement d'un diagnostic de SII-C modéré à sévère (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être avertis de la possibilité de survenue de diarrhée et de saignements gastro-intestinaux inférieurs au cours du traitement. Il doit leur être recommandé d'informer leur médecin si une diarrhée sévère ou prolongée ou des saignements gastro-intestinaux inférieurs surviennent (voir rubrique 4.8).

Si une diarrhée sévère ou prolongée (plus d'une semaine) survient, un avis médical doit être sollicité, et une interruption temporaire du linaclotide peut s'avérer être nécessaire jusqu'à la résolution de l'épisode diarrhéique. Une attention particulière doit être portée aux patients sujets à un déséquilibre électrolytique ou hydrique (ex : patient âgés, maladie cardiovasculaire, diabète, hypertension artérielle), et un contrôle des électrolytes doit être envisagé.

Des cas de perforation intestinale ont été signalés après l'utilisation de linaclotide chez des patients ayant des troubles pouvant être associés à une atteinte localisée ou diffuse de la paroi intestinale. Les patients doivent être informés qu'il convient de consulter immédiatement un médecin en cas de douleur abdominale sévère, persistante ou aggravée ; le traitement par linaclotide doit être interrompu en cas d'apparition de ces symptômes.

Le linaclotide n'a pas été étudié chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), telle que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique ; en conséquence, l'utilisation de Constella n'est pas recommandée chez ces patients.

#### Patients âgés

Les données chez les patients âgés sont limitées (voir rubrique 5.1). En raison du risque accru de diarrhée observé au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.8), une attention particulière doit être apportée à ces patients, et le rapport bénéfice/risque du traitement doit être clairement et régulièrement évalué.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le linaclotide est rarement détectable dans le plasma après administration des doses cliniques recommandées, et les études *in vitro* ont montré que le linaclotide n'était ni un substrat ni un inhibiteur/inducteur du cytochrome P450, et qu'il n'interagissait pas avec les transporteurs courants d'efflux et d'influx (voir rubrique 5.2).

Une étude clinique portant sur l'interaction avec l'alimentation chez des sujets sains a montré que le linaclotide administré aux doses thérapeutiques n'était pas détectable dans le plasma, que ce soit à jeun ou après un repas. La prise de Constella au cours d'un repas entraîne la survenue de selles plus fréquentes et plus molles ainsi qu'un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux que lorsqu'il est administré à jeun (voir rubrique 5.1). La gélule doit être prise 30 minutes avant un repas (voir rubrique 4.2).

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la pompe à protons, des laxatifs ou des AINS peut augmenter le risque de diarrhée. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Constella avec ces médicaments.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée, l'absorption d'autres médicaments pris par voie orale peut être affectée. L'efficacité des contraceptifs oraux peut être diminuée, et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée pour prévenir l'échec possible de la contraception orale (se reporter aux informations posologiques du contraceptif oral). L'association avec des médicaments absorbés dans le tractus intestinal à faible index thérapeutique tels que la lévothyroxine, devra être prudente car leur efficacité peut être diminuée.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données sur l'utilisation de linaclotide pendant la grossesse sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Constella pendant la grossesse.

##### Allaitement

Constella est très peu absorbé après administration par voie orale. Dans une étude portant exclusivement sur l'allaitement, menée auprès de sept femmes allaitantes qui étaient déjà traitées médicalement par linaclotide, ni le linaclotide ni son métabolite actif n'ont été détectés dans le lait. En conséquence, il n'est pas attendu que l'allaitement expose le nourrisson au linaclotide et Constella peut être utilisé pendant l'allaitement.

Les effets du linaclotide ou de son métabolite sur la production de lait chez les femmes allaitantes n'ont pas été étudiés.

##### Fertilité

Les études chez l'animal indiquent qu'il n'y a aucun effet sur la fécondité chez le mâle et chez la femelle.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Constella n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Le linaclotide a été administré par voie orale à 1 166 patients atteints du SII-C au cours d'études cliniques contrôlées. Parmi ces patients, 892 patients ont reçu le linaclotide à la dose recommandée de 290 microgrammes par jour. L'exposition totale au cours du plan de développement clinique a dépassé 1 500 patients par an. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté associé au traitement par Constella a été la diarrhée, principalement d'intensité légère à modérée, survenue chez moins de 20 % des patients. Dans des cas rares et plus sévères, ceci peut entraîner une déshydratation, une hypokaliémie, une diminution des bicarbonates sanguins, des vertiges et une hypotension orthostatique.

Les autres effets indésirables fréquents (> 1 %) ont été des douleurs abdominales, une distension abdominale et des flatulences.

##### Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre d'études cliniques et post-commercialisation (Tableau 1), à la dose recommandée de 290 microgrammes par jour, avec des fréquences correspondant à : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à

<1/100), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à <1/1 000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 Effets indésirables signalés dans le cadre d'études cliniques et post-commercialisation à la dose recommandée de 290 microgrammes par jour**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Gastroentérite virale			
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypokaliémie Déshydratation Diminution de l'appétit		
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses			
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Douleurs abdominales Flatulences Distension abdominale	Incontinence fécale Selles impérieuses Hémorragie gastro-intestinale inférieure, notamment hémorragie hémorroïdaire et rectale Nausées Vomissements	Perforation gastro-intestinale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire		Éruption cutanée
Investigations				Bicarbonates sanguins diminués	

#### Description de l'effet indésirable le plus fréquent

La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent, et s'explique par l'action pharmacologique de la substance active. Lors des études cliniques, 2 % des patients traités ont présenté des diarrhées sévères et 5 % des patients ont arrêté le traitement pour diarrhées.

La majorité des cas de diarrhée signalés étaient d'intensité légère (43 %) à modérée (47 %) ; 2 % des patients traités ont présenté des diarrhées sévères. Environ la moitié des épisodes de diarrhée ont débuté pendant la première semaine de traitement.

Chez environ un tiers des patients, la diarrhée a disparu en 7 jours. Cependant, 80 patients (50 %) ont eu une diarrhée d'une durée de plus de 28 jours (ce qui représente 9,9 % de la totalité des patients traités par le linaclotide).

Lors des études cliniques, 5% des patients ont interrompu le traitement pour diarrhée. Chez ces patients, la diarrhée s'est résolue quelques jours après l'interruption du traitement.

Les patients âgés (> 65 ans), les patients hypertendus et les patients diabétiques ont signalé la survenue de diarrhée plus fréquemment par rapport à la population SII-C totale incluse dans les études cliniques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

### **4.9 Surdosage**

Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du médicament, en l'occurrence la diarrhée. Dans une étude conduite chez des volontaires sains recevant une dose unique de 2 897 microgrammes (jusqu'à 10 fois la dose thérapeutique recommandée), le profil de sécurité du linaclotide chez ces sujets était en adéquation avec celui de la population globale, la diarrhée étant l'effet indésirable le plus fréquemment signalé.

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique, et des mesures d'accompagnement doivent être instaurées si nécessaire.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour la constipation, autres médicaments pour la constipation, Code ATC : A06AX04

#### Mécanisme d'action

Le linaclotide est un agoniste du récepteur de la guanylate cyclase de type C (GC-C) avec une activité analgésique au niveau viscéral et une activité sécrétoire.

Le linaclotide est un peptide synthétique de 14 acides aminés structurellement lié à la famille du peptide endogène guanyline. Le linaclotide et son métabolite actif se lient tous deux au récepteur GC-C, à la surface luminale de l'épithélium intestinal. Par son action sur le GC-C, le linaclotide a montré une réduction de la douleur viscérale et une augmentation du transit gastro-intestinal dans les modèles animaux et une augmentation du transit colique chez les humains. L'activation du GC-C induit une augmentation des concentrations de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), extracellulaire et intracellulaire. La GMPc extracellulaire diminue l'activité des fibres nociceptives, entraînant une réduction de la douleur viscérale dans les modèles animaux. La GMPc intracellulaire stimule la sécrétion de chlorure et de bicarbonates dans la lumière intestinale, via l'activation du CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), qui entraîne un accroissement du liquide intestinal et une accélération du transit.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans une étude en cross-over d'interaction avec l'alimentation, 18 sujets sains ont reçu 290 microgrammes de Constella pendant 7 jours, à jeun ou pendant un repas. La prise de Constella immédiatement après un petit-déjeuner riche en lipides a entraîné des selles plus fréquentes et plus molles ainsi qu'un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux, par rapport à la prise du médicament à jeun.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du linaclotide a été établie dans deux études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *contre* placebo chez des patients atteints de SII-C. Dans une étude clinique (étude 1), 804 patients ont été traités avec 290 microgrammes de Constella ou un placebo, une fois par jour pendant 26 semaines. Dans la seconde étude clinique (étude 2), 800 patients ont été traités pendant 12 semaines, puis à nouveau randomisés pour une période supplémentaire de 4 semaines. Pendant les 2 semaines précédant le début du traitement, les patients présentaient un score moyen de douleurs abdominales de 5,6 (sur une échelle de 0 à 10), avec 2,2 % de jours sans douleurs

abdominales, un score moyen de ballonnement de 6,6 (sur une échelle de 0 à 10), et une moyenne de 1,8 selles spontanées par semaine.

Les caractéristiques de la population de patients inclus dans les essais cliniques de phase III étaient les suivantes : âge moyen de 43,9 ans [entre 18 à 87 ans, avec 5,3 % de patients âgés de 65 ans ou plus], 90,1 % de femmes. Tous les patients répondaient aux critères de Rome II pour le SII-C, et devaient présenter un score de douleurs abdominales  $\geq 3$  sur une échelle d'évaluation numérique de 0 à 10 points (critère qui correspond à une population atteinte de SII modéré à sévère),  $< 3$  selles spontanées complètes et  $\leq 5$  selles spontanées par semaine pendant la période initiale de 2 semaines.

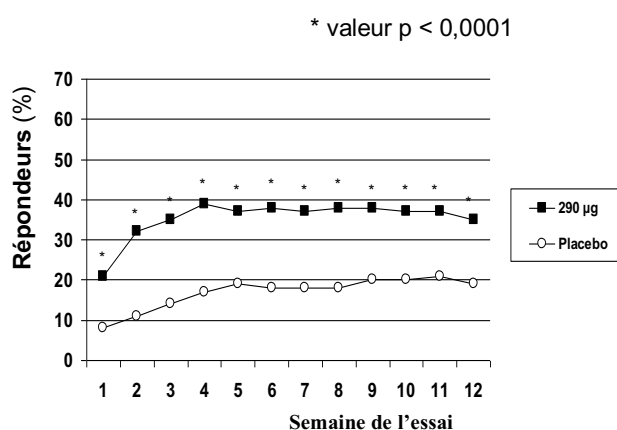
Les co-critères principaux d'évaluation des deux études cliniques étaient d'une part, le taux de répondeurs à 12 semaines pour le soulagement des symptômes du SII et d'autre part, le taux de répondeurs à 12 semaines pour le soulagement des douleurs/gênes abdominales. Un répondeur pour le soulagement des symptômes du SII était défini comme un patient considérablement ou totalement soulagé pendant au moins 50 % de la durée du traitement ; un répondeur pour les douleurs/gênes abdominales était un patient qui présentait une amélioration de 30 % ou plus pendant au moins 50 % de la durée du traitement.

À 12 semaines, l'étude 1 montre que 39 % des patients traités par linaclotide, étaient répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII, versus 17 % des patients sous placebo ( $p < 0,0001$ ), et 54 % des patients traités par linaclotide étaient répondeurs pour le soulagement des douleurs/gênes abdominales versus 39 % des patients sous placebo ( $p < 0,0001$ ). L'étude 2 montre que 37 % des patients traités par linaclotide étaient répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII versus 19 % des patients sous placebo ( $p < 0,0001$ ) et 55 % des patients traités par linaclotide étaient répondeurs pour le soulagement des douleurs/gênes abdominales versus 42 % des patients sous placebo ( $p = 0,0002$ ).

À 26 semaines, l'étude 1 montre que 37 % et 54 % des patients traités par linaclotide versus 17% et 36 % des patients sous placebo sont répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII ( $p < 0,0001$ ) et pour le soulagement des douleurs/gênes abdominales ( $p < 0,0001$ ), respectivement.

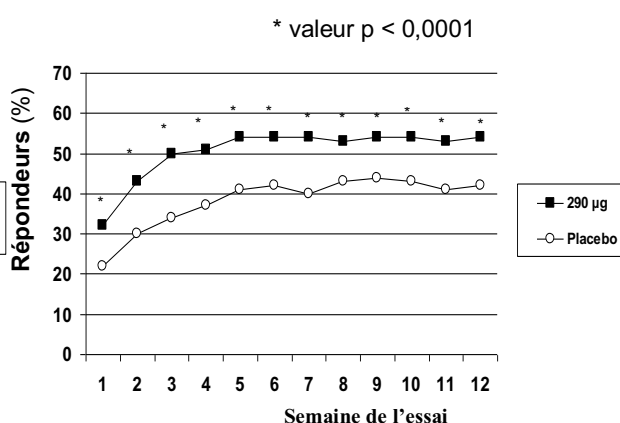
Dans les deux études, ces améliorations ont été observées dès la première semaine et se sont maintenues pendant toute la durée du traitement (Figures 1 et 2). Il a été montré que le linaclotide n'induisait pas d'effet rebond quand le traitement a été interrompu après 3 mois de traitement continu.

**Fig. 1 Taux de répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII**



Études cliniques d'efficacité de phase III regroupées (études 1 et 2).  
Analyse des cas observés (population en intention de traiter)

**Fig. 2 Taux de répondeurs pour la douleur/gêne abdominale**



Études cliniques d'efficacité de phase III regroupées (études 1 et 2).  
Analyse des cas observés (population en intention de traiter)

D'autres signes et symptômes du SII-C (y compris les ballonnements, le nombre de selles spontanées complètes, l'effort de poussée, la consistance des selles) ont été améliorés chez les patients traités par linaclotide, par rapport aux patients ayant reçu un placebo ( $p < 0,0001$ ), comme présenté dans le

tableau suivant. Ces effets ont été obtenus dès la première semaine et se sont maintenus pendant toute la durée du traitement.

**Effet du linaclotide sur les symptômes du SII-C pendant les 12 premières semaines de traitement dans les études regroupées d'efficacité de phase III (études 1 et 2).**

Principaux paramètres secondaires d'efficacité	Placebo (N = 797)			Linaclotide (N = 805)			Différence des moyennes des moindres carrés
	État initial Moyenne	12 semaines Moyenne	Change-ment moyen par rapport à l'état initial	État initial Moyenne	12 semaines Moyenne	Change-ment moyen par rapport à l'état initial	
Ballonnement (échelle d'évaluation numérique à 11 points)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
Nombre de selles spontanées complètes /semaine	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Consistance des selles (Score BSFS)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Effort de poussée (échelle ordinale à 5 points)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

\* p < 0,0001, linaclotide versus placebo.

Le traitement par linaclotide a également entraîné une amélioration significative de la mesure de la qualité de vie (QoL) validée et spécifique de la maladie (IBS-QoL ; p < 0,0001) et EuroQoL (p = 0,001). Une réponse clinique significative des mesures IBS-QoL (différence > 14 points) a été obtenue chez 54 % des patients traités par linaclotide versus 39 % des patients traités par placebo.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Constella dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la constipation fonctionnelle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

En général, le linaclotide n'est quasiment pas détectable dans le plasma après l'administration de doses thérapeutiques par voie orale, et, par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques standard ne peuvent pas être calculés.

Après des doses uniques allant jusqu'à 966 microgrammes et des doses répétées allant jusqu'à 290 microgrammes de linaclotide, il n'y a pas eu de détection plasmatique de la molécule mère ou du métabolite actif (des-tyrosine). Lorsque 2 897 microgrammes ont été administrés au 8<sup>ème</sup> jour, après un traitement de 7 jours à raison de 290 microgrammes/jour, le linaclotide était détectable chez seulement



2 des 18 sujets à des concentrations à peine supérieures à la limite inférieure de quantification de 0,2 ng/ml (concentrations variant de 0,212 à 0,735 ng/ml). Dans deux études pivots de phase III dans lesquelles les patients ont reçu 290 microgrammes de linaclotide une fois par jour, le linaclotide a été détecté chez seulement 2 patients sur 162, environ 2 heures après la prise initiale de linaclotide (les concentrations étaient de 0,241 ng/ml à 0,239 ng/ml), et n'a été détecté chez aucun des 162 patients après 4 semaines de traitement. Le métabolite actif n'a été détecté chez aucun des 162 patients, à aucun moment.

#### Distribution

Étant donné que le linaclotide est rarement détectable dans le plasma après l'administration de doses thérapeutiques, des études de distribution standard n'ont pas été menées. Il est attendu que la distribution du linaclotide soit négligeable ou non systémique.

#### Biotransformation

Le linaclotide est métabolisé localement dans le tractus gastro-intestinal en son métabolite actif primaire, la des-tyrosine. Le linaclotide et son métabolite actif des-tyrosine sont réduits et protéolysés par des enzymes dans le tractus gastro-intestinal en peptides plus petits et en acides aminés. L'activité inhibitrice potentielle du linaclotide et de son métabolite actif primaire MM-419447 sur les transporteurs d'efflux humains BCRP, MRP2, MRP3 et MRP4 et sur les transporteurs d'influx humains OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 et OCTN1 a été évaluée *in vitro*. Les résultats de cette étude ont montré qu'aucun des peptides n'est un inhibiteur courant des transporteurs d'efflux ou d'influx étudiés à des concentrations cliniquement pertinentes.

L'effet du linaclotide et de ses métabolites en termes d'inhibition des enzymes intestinales courantes (CYP2C9 et CYP3A4) et des enzymes hépatiques (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ou d'induction des enzymes hépatiques (CYP1A2, 2B6, et 3A4/5) a été évalué *in vitro*. Les résultats de ces études ont montré que le linaclotide et son métabolite des-tyrosine n'étaient ni des inhibiteurs, ni des inducteurs du système enzymatique cytochrome P450.

#### Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 2 897 microgrammes de linaclotide au 8<sup>ème</sup> jour, faisant suite à un traitement de 7 jours à raison de 290 microgrammes/jour chez 18 volontaires sains, environ 3 à 5 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, quasiment entièrement sous la forme du métabolite actif des-tyrosine.

#### Âge et sexe

Il n'a pas été mené d'études cliniques visant à déterminer l'impact de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique clinique du linaclotide, du fait qu'il est rarement détectable dans le plasma. Il n'est pas attendu que le sexe ait un impact sur la posologie. Pour des informations relatives à l'âge, voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8.

#### Insuffisance rénale

Constella n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le linaclotide est rarement détectable dans le plasma, en conséquence, il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale affecte la clairance de la molécule mère ou de son métabolite.

#### Insuffisance hépatique

Constella n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Le linaclotide est rarement détectable dans le plasma et n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, en conséquence, il n'est pas attendu qu'une insuffisance hépatique affecte le métabolisme ou la clairance de la molécule mère ou de son métabolite.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline  
Hypromellose 4-6 mPa.s – type de substitution 2910  
Chlorure de calcium dihydraté  
Leucine

#### Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Polyéthylène glycol

#### Encre de la gélule

Gomme laque  
Propylène Glycol  
Solution concentrée d'ammoniaque  
Hydroxyde de potassium  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer noir (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon non ouvert de 28, 90 gélules et conditionnement groupé de 112 (4 flacons de 28) gélules :  
3 ans.

Flacon non ouvert de 10 gélules : 2 ans.

Après première ouverture : 18 semaines.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Le flacon contient une ou plusieurs cartouches dessiccantes scellées contenant du gel de silice afin de conserver les gélules sèches. Conservez les cartouches dans le flacon.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité (PEHD) comportant une fermeture de sécurité enfants et à témoin d'effraction, ainsi qu'une ou plusieurs cartouches dessiccantes (gel de silice).

Présentations : 10, 28 ou 90 gélules et conditionnement groupé de 112 gélules (4 boîtes de 28 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 novembre 2012  
Date du dernier renouvellement : 28 août 2017

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTERIEUR CONTENANT UN SEUL FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Constella 290 microgrammes, gélules  
linaclotide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 290 microgrammes de linaclotide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule.  
10 gélules  
28 gélules  
90 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
**Ne pas avaler le dessiccant.**

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture, utiliser dans un délai de 18 semaines.



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT 4 BOÎTES DE 28 GÉLULES (CONDITIONNEMENT GROUPÉ)  
AVEC LA BLUE BOX**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Constella 290 microgrammes, gélules  
linaclotide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 290 microgrammes de linaclotide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule.

Conditionnement groupé : 112 gélules (4 boîtes de 28 gélules)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**Ne pas avaler le dessiccant.**

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture, utiliser dans un délai de 18 semaines.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/801/005 Conditionnement groupé : 112 gélules (4 boîtes de 28 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT UN SEUL FLACON DE 28 GÉLULES (CONDITIONNEMENT GROUPE)**

**SANS LA BLUE BOX**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Constella 290 microgrammes, gélules  
linaclotide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 290 microgrammes de linaclotide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**Gélule.**

28 gélules. Composant d'un conditionnement groupé, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**Ne pas avaler le dessiccant.**

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture, utiliser dans un délai de 18 semaines.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/801/005 Conditionnement groupé : 112 gélules (4 boîtes de 28 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Constella 290 microgrammes gélules  
linaclotide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 290 microgrammes de linaclotide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule.  
10 gélules  
28 gélules  
90 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Après ouverture, utiliser dans un délai de 18 semaines.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AbbVie (logo)

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/801/001 10 gélules

EU/1/12/801/002 28 gélules

EU/1/12/801/004 90 gélules

EU/1/12/801/005 Conditionnement groupé : 112 gélules (4 boîtes de 28 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

## **B. NOTICE**



## **Notice : Information du patient**

### **Constella 290 microgrammes gélules linaclotide**

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que Constella et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Constella
3. Comment prendre Constella
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Constella
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Constella et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Dans quel cas Constella est-il utilisé**

Constella contient la substance active linaclotide. Il est utilisé chez les adultes pour traiter les symptômes du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère (souvent simplement appelé « SII ») avec constipation.

Le SII est un trouble intestinal fréquent. Les symptômes principaux du SII avec constipation incluent :

- douleurs abdominales ou gastriques,
- sensation de ballonnement,
- selles (fèces) peu fréquentes, dures, petites ou semblables à de petites boules.

Ces symptômes peuvent varier d'une personne à l'autre.

##### **Comment fonctionne Constella**

Constella agit localement dans l'intestin pour vous aider à ressentir moins de douleur et de ballonnement et à rétablir un fonctionnement normal des intestins. Il n'est pas absorbé dans l'organisme, mais se lie à un récepteur appelé guanylate cyclase C, situé à la surface de l'intestin. En se liant à ce récepteur, il bloque la sensation de douleur et permet un passage liquidien du corps vers l'intestin, ce qui entraîne le ramollissement des selles et l'augmentation des selles spontanées.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Constella**

##### **Ne prenez jamais Constella**

- si vous êtes allergique au linaclotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous ou votre médecin savez que vous avez une occlusion au niveau de l'estomac ou des intestins.

## **Avvertissements et précautions**

Votre médecin vous a prescrit ce médicament après avoir exclu d'autres pathologies, notamment au niveau de vos intestins, et avoir conclu que vous souffriez de SII avec constipation. Étant donné que ces autres pathologies peuvent présenter les mêmes symptômes que le SII, il est important que vous signaliez rapidement à votre médecin tout changement ou irrégularités dans ces symptômes.

Si vous présentez une diarrhée sévère ou prolongée (selles liquides et fréquentes pendant 7 jours ou plus), veuillez arrêter de prendre Constella et contacter votre médecin (voir rubrique 4). Assurez-vous de boire beaucoup de liquides pour remplacer l'eau et les électrolytes, tels que le potassium, perdus du fait de la diarrhée.

Si vous présentez des symptômes gastriques sévères qui persistent ou s'aggravent, arrêtez de prendre Constella et contactez immédiatement votre médecin, car ces symptômes pourraient indiquer la formation d'un trou se développant dans la paroi intestinale (perforation gastro-intestinale). Voir rubrique 4.

Si vous présentez des saignements de l'intestin ou du rectum, parlez-en à votre médecin.

Soyez particulièrement attentif si vous avez plus de 65 ans car le risque de diarrhée est alors plus élevé.

Faites aussi particulièrement attention si vous présentez une diarrhée sévère ou prolongée et une pathologie additionnelle, telle que : hypertension artérielle, pathologie du cœur et des vaisseaux sanguins (par ex., des antécédents de crises cardiaques) ou diabète.

Si vous avez une maladie inflammatoire des intestins, comme par exemple la maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, parlez-en à votre médecin car Constella n'est pas recommandé chez ces patients.

## **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans, la sécurité et l'efficacité de Constella pour cette classe d'âge n'ayant pas été établies.

## **Autres médicaments et Constella**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament :

- Certains médicaments peuvent ne pas être aussi efficaces si vous avez une diarrhée sévère ou prolongée, tels que :
  - Contraceptifs oraux. Si vous souffrez d'une diarrhée très aiguë, il se peut que la pilule contraceptive perde son efficacité et l'utilisation d'une méthode de contraception complémentaire est recommandée. Consultez les instructions de la notice destinée au patient de votre pilule contraceptive.
  - Des médicaments qui nécessitent un dosage soigneux et exact, comme la lévothyroxine (hormone utilisée en cas d'altération du fonctionnement de la glande thyroïde).
- Certains médicaments peuvent augmenter le risque de diarrhée lorsqu'ils sont pris avec Constella, par exemple :
  - Médicaments pour traiter les ulcères de l'estomac ou la production excessive d'acide gastrique, appelés inhibiteurs de la pompe à protons
  - Médicaments pour traiter la douleur et l'inflammation appelés AINS
  - Laxatifs

## **Constella avec des aliments**

Quand il est pris avec de la nourriture, Constella entraîne des selles plus fréquentes et des diarrhées (selles plus molles) que lorsqu'il est pris l'estomac vide (voir rubrique 3).

## **Grossesse et allaitement**

On ne dispose que d'informations limitées concernant les effets de Constella chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, ne prenez pas ce médicament à moins que votre médecin ne vous le conseille.

Dans une étude portant uniquement sur l'allaitement, menée auprès de sept femmes allaitantes qui étaient déjà traitées médicalement par linaclotide, ni le linaclotide ni son métabolite actif n'ont été détectés dans le lait. En conséquence, il n'est pas attendu que l'allaitement expose le nourrisson au linaclotide et Constella peut être utilisé pendant l'allaitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Constella n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

## **3. Comment prendre Constella**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une gélule (soit 290 microgrammes de linaclotide) à prendre par voie orale une fois par jour. La gélule doit être prise au moins 30 minutes avant un repas.

En l'absence d'amélioration des symptômes **après 4 semaines** de traitement, contactez votre médecin.

### **Si vous avez pris plus de Constella que vous n'auriez dû**

L'effet le plus probable d'une prise excessive de Constella est la diarrhée. Contactez votre médecin ou pharmacien si vous avez pris trop de ce médicament.

### **Si vous oubliez de prendre Constella**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez simplement la dose suivante à l'heure prévue et continuez normalement.

### **Si vous arrêtez de prendre Constella**

Avant d'arrêter le traitement, il est préférable d'en discuter avec votre médecin. Toutefois, le traitement par Constella peut être arrêté à tout moment sans danger.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Très fréquents** (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Diarrhée

La diarrhée est normalement de courte durée ; cependant, si vous présentez une diarrhée sévère ou prolongée (selles liquides et fréquentes pendant 7 jours ou plus) et que vous ressentez des étourdissements, des vertiges ou que vous vous évanouissez, arrêtez de prendre Constella et contactez votre médecin.

**Fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Douleurs abdominales ou de l'estomac
- Sensation de ballonnement
- Flatulences
- Grippe intestinale (gastroentérite virale)
- Sensation de vertiges

**Peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Manque de contrôle de la défécation (incontinence fécale)
- Besoin impérieux d'aller à la selle
- Sensation d'étourdissements après le passage rapide à la position debout
- Déshydratation
- Faible taux de potassium dans le sang
- Baisse de l'appétit
- Saignements rectaux
- Saignements de l'intestin ou du rectum, notamment saignements des hémorroïdes
- Nausées
- Vomissements
- Urticaire

**Rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000)

- Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang
- un trou se développant dans la paroi intestinale (perforation gastro-intestinale)

**Fréquence indéterminée** (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) :

- Éruption cutanée

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Constella**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Une fois que le flacon est ouvert, les gélules doivent être utilisées dans un délai de 18 semaines.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**Avertissement :** Le flacon contient une ou plusieurs cartouches scellées contenant du gel de silice afin de conserver les gélules sèches. Conservez les cartouches dans le flacon. Ne les avalez pas.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un signe de détérioration affectant le flacon ou un changement dans l'apparence des gélules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Constella**

- La substance active est le linaclotide. Chaque gélule contient 290 microgrammes de linaclotide.
- Les autres composants sont :

Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, hypromellose, chlorure de calcium dihydraté et leucine.

Enveloppe de la gélule : oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), gélatine et polyéthylène glycol.

Encre de la gélule : gomme laque, propylène glycol, solution concentrée d'ammoniaque, hydroxyde de potassium, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer noir (E172).

### **Comment se présente Constella et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules sont des gélules opaques blanc à blanc cassé/orange avec l'inscription « 290 » marquée à l'encre grise.

Elles sont conditionnées dans un flacon blanc en polyéthylène de haute densité (PEHD) et comportant une fermeture de sécurité enfants et à témoin d'effraction, ainsi qu'une ou plusieurs cartouches contenant un dessiccant (gel de silice).

Constella est disponible en boîtes contenant 10, 28 ou 90 gélules et en conditionnement groupé de 112 gélules comprenant 4 boîtes contenant chacune 28 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Allemagne

### **Fabricant :**

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel. +372 6231011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: + 370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 27780331

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Pour écouter cette notice ou pour en demander une copie en **Braille, gros caractères ou version audio**, veuillez prendre contact avec le représentant local de l'autorisation de mise sur le marché.