

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 290 microgram linaclotide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte tot gebroken wit/oranje ondoorzichtige capsule (18 mm x 6,35 mm) met het opschrift “290” in grijze inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Constella is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met constipatie (IBS-C) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één capsule (290 microgram) eenmaal daags.

Artsen dienen regelmatig de behoefte aan een verdere behandeling te evalueren. De werkzaamheid van linaclotide is vastgesteld in dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van maximaal 6 maanden. Indien de patiënt geen verbetering van de symptomen ondervindt na 4 weken behandeling, moet hij/zij opnieuw worden onderzocht en dienen het voordeel en de risico's van een verdere behandeling opnieuw te worden overwogen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Hoewel geen dosisaanpassingen vereist zijn, dient de behandeling voor oudere patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd en regelmatig te worden geherevalueerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Constella bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Constella mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De capsule dient ten minste 30 minuten vóór een maaltijd te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een bekende of vermoedelijke mechanische gastro-intestinale obstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Constella dient te worden gebruikt nadat ziekten van de organen uitgesloten zijn en een diagnose van matige tot ernstige IBS-C is gesteld (zie rubriek 5.1).

De patiënten moeten zich ervan bewust zijn dat diarree en lage gastro-intestinale bloeding kan optreden tijdens de behandeling. Zij moeten geïnstrueerd worden om hun arts te informeren bij ernstige of langdurige diarree of lage gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.8).

Bij langdurige (d.w.z. langer dan 1 week) of ernstige diarree moet medisch advies worden ingewonnen en kan tijdelijke stopzetting van linaclotide worden overwogen tot de diarree verdwenen is. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten die vatbaar zijn voor een verstoring van de water- of elektrolytenhuishouding (bijv. ouderen, patiënten met hart- en vaataandoeningen, diabetes, hoge bloeddruk) en een elektrolytencontrole moet worden overwogen.

Er zijn gevallen van intestinale perforatie gerapporteerd na gebruik van linaclotide bij patiënten met aandoeningen die kunnen worden geassocieerd met lokale of diffuse zwakte van de darmwand. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken in geval van ernstige, langdurige of verergerende buikpijn. De behandeling met linaclotide moet worden gestopt als deze symptomen voorkomen.

Linaclotide is nog niet onderzocht bij patiënten met chronische ontstekingsaandoeningen van het maag-darmkanaal, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa; daarom wordt het gebruik van Constella afgeraden bij deze patiënten.

Oudere patiënten

Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten (zie rubriek 5.1). Vanwege het hogere risico op diarree dat werd waargenomen in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8), dient aan deze patiënten speciale aandacht te worden besteed en moeten voordelen en risico's zorgvuldig en regelmatig worden afgewogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Linaclotide is zelden detecteerbaar in plasma na toediening van de aanbevolen klinische doses en *in vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat linaclotide noch een substraat noch een remmer/inductor is van het cytochroom P450-enzymstelsel en geen wisselwerking aangaat met een reeks van vaak voorkomende uitstroom- en opnametransporteiwitten (zie rubriek 5.2).

Een klinisch onderzoek naar de wisselwerking met voedsel bij gezonde proefpersonen toonde aan dat linaclotide, gebruikt bij therapeutische doses, niet detecteerbaar was in het plasma, noch in gevoede noch in nuchtere toestand. Het gebruik van Constella in gevoede toestand ging gepaard met een frequentere en slappere ontlasting, alsook meer gastro-intestinale bijwerkingen, dan wanneer het in nuchtere toestand werd ingenomen (zie rubriek 5.1). De capsule dient 30 minuten vóór een maaltijd te worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Een gelijktijdige behandeling met protonpompremmers, laxeermiddelen of niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kan het risico op diarree verhogen. Als Constella gelijktijdig met dergelijke middelen wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden.

In gevallen van ernstige of langdurige diarree kan de absorptie van andere orale geneesmiddelen worden beïnvloed. De werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen kan verminderd zijn en het gebruik van een extra anticonceptiemethode is aanbevolen ter preventie van een mogelijk falen van de orale anticonceptie (zie de bijsluiter van het orale anticonceptiemiddel). Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die in het spijsverteringskanaal worden geabsorbeerd, zoals levothyroxine, omdat hun werkzaamheid verminderd kan zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van linaclotide bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Constella te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Constella wordt minimaal geabsorbeerd na orale toediening. In een onderzoek bij zeven vrouwen die uitsluitend borstvoeding gaven en die al therapeutisch linaclotide gebruikten, werden noch linaclotide, noch de actieve metaboliet daarvan in de moedermelk waargenomen. Daarom wordt niet verwacht dat zuigelingen bij borstvoeding worden blootgesteld aan linaclotide en kan Constella tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Het is niet onderzocht wat de effecten zijn van linaclotide of de metaboliet ervan op de melkproductie bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wijst erop dat er geen effect is op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Constella heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Linaclotide werd oraal toegediend aan 1166 patiënten met IBS-C in gecontroleerde klinische onderzoeken. Van deze patiënten kregen er 892 linaclotide in de aanbevolen dosis van 290 microgram per dag. De totale blootstelling in het klinisch ontwikkelingsplan overschreed 1500 patiëntjaren. De meest gemelde bijwerking die geassocieerd werd met de behandeling met Constella was diarree, hoofdzakelijk licht tot matig in intensiteit, die bij minder dan 20 % van de patiënten optrad. In zeldzame en meer ernstiger gevallen kan dit – als consequentie – leiden tot het optreden van dehydratie, hypokaliëmie, daling van de concentratie bicarbonaat in het bloed, duizeligheid, en orthostatische hypotensie.

Andere vaak voorkomende bijwerkingen (>1 %) waren buikpijn, een opgezette buik en winderigheid.

Tabel met de bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld in klinische onderzoeken en post-marketingervaring (tabel 1) met de aanbevolen dosis van 290 microgram per dag, met frequenties als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Gemelde bijwerkingen uit klinische onderzoeken en uit post-marketingervaring met de aanbevolen dosis van 290 microgram per dag

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Virale gastro-enteritis			
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Hypokaliëmie Dehydratie Verminderde eetlust		
Zenuwstelsel- aandoeningen		Duizeligheid			
Bloedvat- aandoeningen			Orthostatische hypotensie		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Diarree	Buikpijn Winderigheid Opgezette buik	Fecale incontinentie Ontlastingsaandrang Lage gastro- intestinale bloeding, waaronder bloeding van de aambeien en rectale bloeding Misselijkheid Braken	Gastro-intestinale perforatie	
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Urticaria		Huiduit- slag
Onderzoeken				Daling van bicarbonaat in het bloed	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree is de meest voorkomende bijwerking en strookt met de farmacologische werking van het werkzame stof. In klinische onderzoeken kreeg 2 % van de behandelde patiënten ernstige diarree en stopte 5 % van de patiënten de behandeling vanwege diarree.

De meerderheid van de gemelde gevallen van diarree was licht (43 %) tot matig (47 %); 2 % van de behandelde patiënten kreeg ernstige diarree. Ongeveer de helft van de diarree-episoden begon in de eerste behandelingsweek.

De diarree verdween binnen zeven dagen bij ongeveer een derde van de patiënten, maar bij 80 patiënten (50%) duurde de diarree meer dan 28 dagen (overeenkomend met 9,9 % van alle patiënten die met linaclotide behandeld werden).

In klinische onderzoeken staakte 5 % van de patiënten de behandeling vanwege diarree. Bij patiënten die de behandeling moesten stopzetten wegens diarree, verdween deze een paar dagen na stopzetting van de behandeling.

Ouderen (>65 jaar), patiënten met hypertensie en patiënten met diabetes meldden vaker diarree in vergelijking met de algemene IBS-C-populatie geïncludeerd in de klinische onderzoeken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een overdosis kan leiden tot symptomen die optreden als gevolg van een versterking van de bekende farmacodynamische effecten van het geneesmiddel, hoofdzakelijk diarree. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers die een enkele dosis van 2897 microgram kregen (tot 10 maal de aanbevolen therapeutische dosis) strookte het veiligheidsprofiel bij deze proefpersonen met dat van de algemene populatie, met diarree als de meest gemelde bijwerking.

Bij een eventuele overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en dienen zo nodig ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstipatie, andere geneesmiddelen voor obstipatie, ATC-code: A06AX04

Werkingsmechanisme

Linaclotide is een guanylaatcyclase-C-receptoragonist (GC-C-receptoragonist) met visceraal analgetische evenals secretorische werking.

Linaclotide is een uit 14 aminozuren bestaande synthetische peptide die structureel verwant is aan de endogene guanyline peptidengroep. Zowel linaclotide als de actieve metaboliet ervan binden zich aan de GC-C-receptor, op het luminale oppervlak van het darmepitheel. Door zijn werking op de GC-C blijkt linaclotide in diersystemen viscerale pijn te doen verminderen en de gastro-intestinale transit te verhogen en bij de mens de colontransit te verhogen. De activering van GC-C leidt tot verhoogde concentraties van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), zowel extracellulair als intracellulair. Extracellulair cGMP doet de pijnvezelactiviteit dalen, wat in diersystemen tot verminderde viscerale pijn leidde. Intracellulair cGMP veroorzaakt afscheiding van chloride en bicarbonaat in het intestinale lumen, door activering van de cystische fibrose transmembraan geleidingsregulator (CFTR), wat tot een toename in intestinaal vocht en een versnelde transit leidt.

Farmacodynamische effecten

In een cross-overonderzoek naar de wisselwerking met voedsel kregen 18 gezonde proefpersonen Constella 290 microgram gedurende 7 dagen, zowel in gevoede als in nuchtere toestand. Wanneer Constella onmiddellijk na een vetrijk ontbijt werd ingenomen, was de ontlasting frequenter en slapper, en traden er meer gastro-intestinale bijwerkingen op, dan wanneer het in nuchtere toestand werd ingenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van linaclotide werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met IBS-C. In één klinisch onderzoek (onderzoek 1) werden 804 patiënten gedurende 26 weken behandeld met Constella 290 microgram of placebo éénmaal daags. In het tweede klinische onderzoek (onderzoek 2) werden 800 patiënten behandeld gedurende 12 weken en daarna opnieuw gerandomiseerd voor een bijkomende behandelperiode van 4 weken. Tijdens de twee weken durende baselineperiode vóór de behandeling hadden de patiënten een gemiddelde buikpijnscore van 5,6 (schaal 0-10) met 2,2 % buikpijnvrije dagen, een gemiddelde opgezetste buik-score van 6,6 (schaal 0-10) en een gemiddelde van 1,8 spontane ontlastingen (SBM, 'spontaneous bowel movements') per week.

De karakteristieken van de patiëntenpopulatie die in klinische fase 3-onderzoeken was opgenomen, waren als volgt: gemiddelde leeftijd van 43,9 jaar [bereik van 18-87 jaar met 5,3 % \geq 65 jaar], 90,1 % vrouwen. Alle patiënten voldeden aan de Rome II-criteria voor IBS-C en moesten een gemiddelde buikpijnscore van \geq 3 aangeven op een numerieke beoordelingsschaal van 0 tot 10 punten (criteria die overeenstemmen met de populatie met matige tot ernstige IBS), < 3 volledige spontane ontlastingen en ≤ 5 SBM's per week tijdens een baselineperiode van 2 weken.

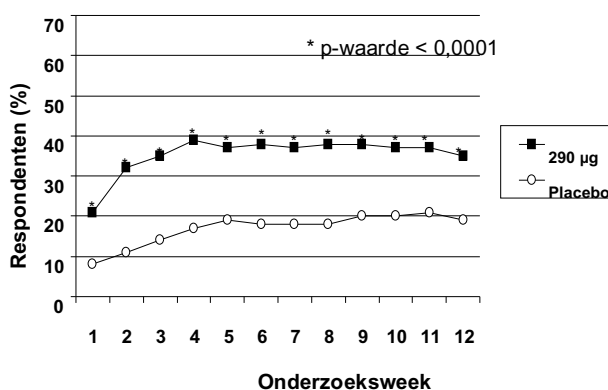
De co-primaire eindpunten in beide klinische onderzoeken waren het percentage respondenten met een graad van verlichting van IBS na 12 weken en het percentage respondenten met buikpijn/ongemak na 12 weken. Een respondent met een graad van verlichting van IBS was een patiënt die aanzienlijke of volledige verlichting ondervond gedurende ten minste 50 % van de behandelingsperiode; een respondent met buikpijn/ongemak was een patiënt die een verbetering van 30 % of meer ondervond gedurende ten minste 50 % van de behandelingsperiode.

Voor de gegevens na 12 weken toont onderzoek 1 aan dat 39 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld een respons op de graad van verlichting van IBS vertoonde ($p < 0,0001$) ten opzichte van 17 % van de patiënten die met placebo waren behandeld en dat 54 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld een respons op buikpijn/ongemak ($p < 0,0001$) vertoonde ten opzichte van 39 % van de patiënten die met placebo waren behandeld. Onderzoek 2 toont aan dat 37 % van de met linaclotide behandelde patiënten een respons op de graad van verlichting van IBS ($p < 0,0001$) vertoonde ten opzichte van 19 % van de patiënten die met placebo waren behandeld en dat 55 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld een respons vertoonde op buikpijn/ongemak ($p = 0,0002$) ten opzichte van 42 % van de patiënten die met placebo waren behandeld.

Voor de gegevens na 26 weken, toont onderzoek 1 aan dat 37 % en 54 % van de patiënten die met linaclotide waren behandeld respectievelijk een respons op de graad van verlichting van IBS ($p < 0,0001$) en op buikpijn/ongemak ($p = 0,0001$) vertoonden ten opzichte van 17 % en 36 % van de patiënten die met placebo waren behandeld.

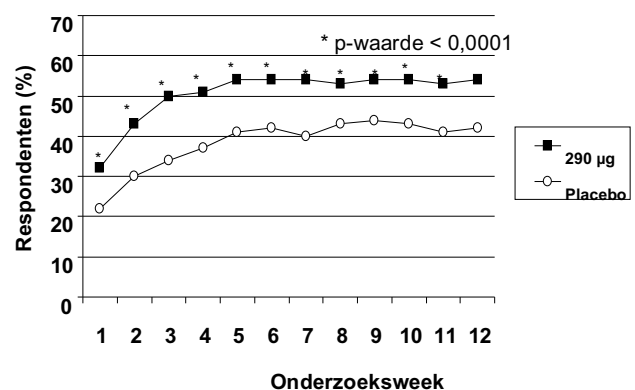
In beide onderzoeken werden deze verbeteringen waargenomen na week 1 en hielden ze aan voor de volledige behandelingsperioden (afbeelding 1 en 2). Linaclotide bleek geen reboundeffect te veroorzaken wanneer de behandeling werd gestopt na 3 maanden ononderbroken behandeling.

Afb. 1 Responsgraad van verlichting van IBS



Gepoolde klinische fase III-onderzoeken naar de werkzaamheid (onderzoek 1 en 2)
OC-aanpak (ITT-populatie)

Afb. 2 Respons buikpijn/ongemak



Gepoolde klinische fase III-onderzoeken naar de werkzaamheid (onderzoek 1 en 2)
OC-aanpak (ITT-populatie)

Andere klachten en symptomen van IBS-C, waaronder een opgezette buik, frequentie van volledige spontane ontlasting (CSBM), persen, consistentie van de ontlasting, werden beter bij met linaclotide behandelde patiënten in vergelijking met placebo ($p < 0,0001$), zoals getoond in de volgende tabel. Deze effecten werden bereikt na 1 week en hielden aan gedurende de volledige behandelingsperiodes.

Het effect van linaclotide op de symptomen van IBS-C tijdens de eerste 12 weken van de behandeling in de gepoolde klinische fase 3-onderzoeken naar de werkzaamheid (onderzoek 1 en 2).

Belangrijkste secundaire werkzaamheidsparameters	Placebo (N =797)			Linaclotide (N =805)			Gemiddeld verschil Kleinste kwadraten
	Baseline Ge-middelde	12 weken Ge-middelde	Verandering t.o.v. baseline Ge-middelde	Baseline Ge-middelde	12 weken Ge-middelde	Verandering t.o.v. baseline Ge-middelde	
Opgezet buik (NRS van 11 punten)	6,5	5,4	– 1,0	6,7	4,6	– 1,9	– 0,9*
CSBM/week	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Consistentie van de ontlasting (BSFS-score)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Persen (ordinale schaal van 5 punten)	3,5	2,8	– 0,6	3,6	2,2	– 1,3	– 0,6*

*p<0,0001, linaclotide vs. placebo.

CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movement (Volledige spontane ontlasting)

De behandeling met linaclotide leidde ook tot aanzienlijke verbeteringen van de gevalideerde en ziektespecifieke maatstaf van de kwaliteit van leven (IBS-QoL; p<0,0001) en EuroQoL (p = 0,001). Een klinisch betekenisvolle respons in algemene IBS-QoL (> 14 punten verschil) werd bereikt bij 54 % van de met linaclotide behandelde patiënten vs. 39 % van de met placebo behandelde patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van klinisch onderzoek met Constella in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met functionele constipatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Over het algemeen is linaclotide minimaal detecteerbaar in plasma na therapeutische orale doses en daarom kunnen geen standaard farmacokinetische parameters worden berekend.

Na enkelvoudige doses van maximaal 966 microgram en meervoudige doses van maximaal 290 microgram linaclotide waren er geen detecteerbare plasmaconcentraties van het werkzame stof zelf noch van de actieve metaboliet (destyrosine). Wanneer 2897 microgram werd toegediend op dag 8, na een 7 dagen durende kuur van 290 microgram/dag, was linaclotide detecteerbaar bij slechts 2 van de 18 proefpersonen in concentraties die net boven de laagste kwantificatiegrens van 0,2 ng/ml lagen (concentraties lagen in het bereik van 0,212 tot 0,735 ng/ml). In de twee belangrijkste fase 3-onderzoeken waarin aan de patiënten doses van 290 microgram linaclotide eenmaal daags werden toegediend, was linaclotide slechts detecteerbaar bij 2 van de 162 patiënten ongeveer 2 uur na de initiële dosis linaclotide (concentraties lagen tussen 0,241 ng/ml en 0,239 ng/ml) en bij geen van de 162 patiënten na 4 weken behandeling. De actieve metaboliet werd bij geen van de 162 patiënten gedetecteerd, op geen enkel tijdstip.

Distributie

Aangezien linaclotide zelden detecteerbaar is in plasma na therapeutische doses, zijn geen standaard onderzoeken naar de distributie uitgevoerd. Naar verwachting wordt linaclotide verwaarloosbaar of niet systemisch gedistribueerd.

Biotransformatie

Linaclotide wordt lokaal gemetaboliseerd binnen het maag-darmstelsel tot zijn actieve primaire metaboliet, destyrosine. Zowel linaclotide als de actieve metaboliet destyrosine worden gereduceerd en enzymatisch gepeptoliseerd binnen het maag-darmstelsel tot kleinere peptiden en van nature voorkomende aminozuren. De mogelijke remmende werking van linaclotide en van zijn actieve primaire metaboliet, MM-419447, op de humane uitstroomtransporteiwitten BCRP, MRP2, MRP3 en MRP4 en de humane opnametransporteiwitten OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 en OCTN1 werd *in vitro* onderzocht. De resultaten van dit onderzoek hebben aangetoond dat geen van beide peptiden een remmer is van de vaak voorkomende uitstroom- en opnametransporteiwitten onderzocht in klinisch relevante concentraties.

Het effect van linaclotide en van zijn metabolieten bij de remming van de vaak voorkomende intestinale enzymen (CYP2C9 en CYP3A4) en leverenzymen (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) of bij de inductie van leverenzymen (CYP1A2, 2B6 en 3A4/5) werd *in vitro* onderzocht. De resultaten van deze onderzoeken toonden aan dat linaclotide en de metaboliet destyrosine geen remmers of inductoren zijn van het cytochroom P450-enzymstelsel.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 2897 microgram linaclotide op dag 8, na een 7 dagen durende kuur van 290 microgram/dag bij 18 gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 3 tot 5 % van de dosis teruggevonden in de feces, nagenoeg volledig in de vorm van de actieve metaboliet destyrosine.

Leeftijd en geslacht

Klinische onderzoeken om de impact van leeftijd en geslacht op de klinische farmacokinetiek van linaclotide te bepalen werden niet uitgevoerd, omdat het middel zelden detecteerbaar is in plasma. Geslacht zal naar verwachting geen invloed hebben op de dosering. Voor informatie gerelateerd aan de leeftijd, zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8.

Nierfunctiestoornis

Constella werd niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aangezien linaclotide zelden detecteerbaar is in plasma wordt niet verwacht dat een nierfunctiestoornis invloed heeft op de klaring van de werkzame stof of van de metaboliet ervan.

Leverfunctiestoornis

Constella werd niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Linaclotide is zelden detecteerbaar in plasma en wordt niet gemetaboliseerd door cytochroom P450-leverenzymen. Daarom wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis invloed heeft op het metabolisme of de klaring van het werkzame bestanddeel of van de metaboliet ervan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose

Hypromellose 4-6 mPa – vervanging van type 2910

Calciumchloridedihydraat

Leucine

Omhuysel van de capsule

Titaniumdioxide (E171)

Gelatine

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Polyethyleenglycol

Inkt van de capsule

Schellak

Propyleenglycol

Geconcentreerde ammoniakoplossing

Kaliumhydroxide

Titaniumdioxide (E171)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles met 28 en 90, en multiverpakkingen met 112 (4 verpakkingen met 28) capsules: 3 jaar.

Ongeopende fles met 10 capsules: 2 jaar.

Na eerste opening: 18 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

De fles bevat één of meer verzegelde busjes silicagel om de capsules droog te houden. Laat de busjes in de fles zitten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte fles uit polyethyleen met een hoge dichtheid (HDPE) en met een knoeibestendige verzegeling en kindveilige sluiting, samen met één of meer busjes silicagel droogmiddel.

Verpakkingsgrootten: 10, 28 of 90 capsules en multiverpakkingen met 112 (4 verpakkingen met 28) capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/801/001

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 2012

Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE KARTONNEN DOOS MET ÉÉN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules
linaclotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere capsule bevat 290 microgram linaclotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.

10 capsules

28 capsules

90 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Slik het droogmiddel niet in.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening binnen 18 weken gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 30 °C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

constella 290 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE KARTONNEN DOOS MET 4 x 8 CAPSULEFLESSEN (MULTIVERPAKKING) MET BLAUW KADER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules
linaclotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere capsule bevat 290 microgram linaclotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.

Multiverpakking: 112 (4 verpakkingen met 28) capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Slik het droogmiddel niet in.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening binnen 18 weken gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/801/005 Multiverpakking: 112 (4 verpakkingen met 28) capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

constella 290 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENSTE KARTONNEN DOOS MET 28 CAPSULEFLESSEN (MULTIVERPAKKING)
ZONDER BLAUW KADER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules
linaclotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere capsule bevat 290 microgram linaclotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.

28 capsules. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Slik het droogmiddel niet in.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening binnen 18 weken gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/801/005 Multiverpakking: 112 (4 verpakkingen met 28) capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

constella 290 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules
linaclotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere capsule bevat 290 microgram linaclotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.

10 capsules

28 capsules

90 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening binnen 18 weken gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie (als logo)

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/801/001 10 capsules

EU/1/12/801/002 28 capsules

EU/1/12/801/004 90 capsules

EU/1/12/801/005 Multiverpakking: 112 (4 verpakkingen met 28) capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Constella 290 microgram harde capsules linaclotide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Constella en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Constella en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Constella bevat de werkzame stof linaclotide. Het wordt gebruikt voor de behandeling van de symptomen van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom (vaak PDS genoemd of aangeduid met de Engelse afkorting “IBS” [‘irritable bowel syndrome’]) met verstopping bij volwassen patiënten.

IBS is een vaak voorkomende darmstoornis. De belangrijkste symptomen van IBS met verstopping zijn:

- maagpijn of buikpijn
- een opgeblazen gevoel
- onregelmatige, harde, kleine of keutelachtige ontlasting (feces)

Deze symptomen kunnen van persoon tot persoon verschillen.

Hoe werkt Constella?

Constella werkt lokaal in uw darmen, waardoor u minder last van pijn en een minder opgeblazen gevoel heeft en de normale werking van uw darmen kan worden hersteld. Het wordt niet door het lichaam opgenomen, maar hecht zich aan de receptor op het oppervlak van uw darmen. Deze receptor wordt guanylaatcyclase-C genoemd. Door zich aan deze receptor te hechten, remt het geneesmiddel het pijngevoel en zorgt het dat er vloeistof vanuit het lichaam de darm binnenkomt zodat de ontlasting zachter wordt en u regelmatigere ontlasting krijgt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw arts weet dat u een blokkade heeft in uw maag of darmen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts heeft u dit geneesmiddel gegeven na uitsluiting van andere ziekten, in het bijzonder darmaandoeningen, en na te hebben geconcludeerd dat u lijdt aan IBS met constipatie. Omdat deze andere aandoeningen dezelfde symptomen kunnen hebben als IBS, is het belangrijk dat u alle veranderingen of onregelmatigheden in de symptomen onmiddellijk meldt aan uw arts.

Als u ernstige of langdurige diarree krijgt (vaak waterige ontlasting gedurende 7 dagen of langer), moet u het gebruik van Constella stopzetten en contact opnemen met uw arts (zie rubriek 4). Zorg ervoor dat u voldoende drinkt om het vochtverlies en verlies van elektrolyten, zoals kalium, door de diarree op te vangen.

Stop met het innemen van Constella als u ernstige buikklachten heeft die aanhouden of verergeren. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, omdat dit klachten kunnen zijn van de ontwikkeling van een gat in de darmwand (maag-darmperforatie). Zie rubriek 4.

Neem contact op met uw arts als u merkt dat u een bloeding heeft in uw darmen of uw rectum.

Wees extra voorzichtig als u ouder bent dan 65 jaar, omdat u een grotere kans op diarree heeft.

Wees ook extra voorzichtig als u ernstige of langdurige diarree heeft en een bijkomende aandoening, zoals hoge bloeddruk, een eerdere hart- of vaatziekte (bv. eerdere hartaanvallen) of diabetes.

Neem contact op met uw arts als u aan inflammatoire darmziekten lijdt zoals de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, omdat Constella bij deze patiënten niet aanbevolen wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar, want de veiligheid en de werkzaamheid van Constella zijn nog niet vastgesteld in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Constella nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Sommige geneesmiddelen kunnen mogelijk niet zo goed werken wanneer u ernstige of langdurige diarree heeft:
 - Orale anticonceptiemiddelen. Als u zeer hevige diarree krijgt, is het mogelijk dat de anticonceptiepil niet goed werkt en wordt het gebruik van een extra anticonceptiemethode aanbevolen. Zie de instructies in de bijsluiter van de anticonceptiepil die u gebruikt.
 - Geneesmiddelen waarvoor een zorgvuldige en exacte dosering vereist is, zoals levothyroxine (een hormoon voor de behandeling van vertraagde schildklierfunctie).
- Sommige geneesmiddelen kunnen het risico op diarree verhogen wanneer ze samen met Constella worden gebruikt, zoals:
 - Geneesmiddelen voor de behandeling van maagzweren of overmatige maagzuurproductie, protonpompremmers genoemd.
 - Geneesmiddelen voor verlichting van pijn en ontsteking, niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) genoemd.
 - Laxeermiddelen.

Waarop moet u letten met eten?

Wanneer Constella met voedsel wordt ingenomen, geeft het vaker ontlasting en diarree (slappere ontlasting) dan wanneer het op een lege maag wordt ingenomen (zie rubriek 3).

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over de effecten van Constella bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Gebruik dit geneesmiddel dan niet, tenzij uw arts u adviseert dit te doen.

In een onderzoek bij zeven vrouwen die uitsluitend borstvoeding gaven en die al werden behandeld met linaclotide, werden linaclotide en ook de actieve metaboliet daarvan niet in de moedermelk waargenomen. Daarom wordt niet verwacht dat zuigelingen bij borstvoeding worden blootgesteld aan linaclotide en kan Constella tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Constella heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één capsule (d.w.z. 290 microgram linaclotide) eenmaal daags oraal (via de mond) in te nemen. De capsule moet ten minste 30 minuten vóór een maaltijd worden ingenomen.

Als er **na 4 weken** behandeling nog geen sprake is van verbetering in uw symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt? Het meest waarschijnlijke effect als u te veel Constella heeft ingenomen, is diarree. Neem contact op met uw arts of apotheker als u te veel van dit geneesmiddel heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem gewoon de volgende dosis op het geplande tijdstip en ga door zoals normaal.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het verdient de voorkeur om de stopzetting van de behandeling te bespreken met uw arts voordat u dit werkelijk doet. De behandeling met Constella kan echter op elk moment veilig worden stopgezet.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree

Diarree is normaal gezien van korte duur. Als u echter ernstige of langdurige diarree krijgt (frequente of waterige ontlasting gedurende 7 dagen of langer) en u een licht gevoel in het hoofd krijgt, duizelig wordt of zich slap voelt, moet u het gebruik van Constella stopzetten en contact opnemen met uw arts.

Vaak (komen voor bij 1 op de 10 gebruikers):

- Maagpijn of buikpijn
- Opgeblazen gevoel
- Winderigheid
- Buikgriep (virale gastro-enteritis)
- Duizeligheid

Soms (komen voor bij 1 op de 100 gebruikers):

- Verlies van controle over de ontlasting (fecale incontinentie)

- Aandrang tot het lozen van ontlasting
- Een licht gevoel in het hoofd bij snel overeind komen
- Uitdroging (dehydratie)
- Lage kaliumspiegel in uw bloed
- Verminderde eetlust
- Bloeding van het rectum
- Bloeding van de darmen of het rectum, waaronder de aambeien/hemorroïden
- Misselijkheid
- Overgeven
- Netelroos (urticaria)

Zelden (komen voor bij 1 op de 1000 gebruikers):

- Daling van de concentratie bicarbonaat in uw bloed
- De ontwikkeling van een gat in de darmwand (maag-darmperforatie)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Huiduitslag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Na opening van de fles moeten de capsules binnen 18 weken worden gebruikt.

Bewaren beneden 30 °C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Waarschuwing: De fles bevat één of meer verzegelde busjes silicagel om de capsules droog te houden. Laat de busjes in de fles zitten. Slik ze niet in.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er tekenen van beschadiging van de fles zijn of een verandering in het uiterlijk van de capsules.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is linaclotide. Elke capsule bevat 290 microgram linaclotide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, hypromellose, calciumchloridedihydraat en leucine.
 - Omhulsel van de capsule: rood ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), gelatine en polyethyleenglycol.
 - Capsule-inkt: schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammoniakoplossing, kaliumhydroxide, titaniumdioxide (E171) en zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Constella eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsules zijn witte tot gebroken wit/oranje ondoorzichtige harde capsules met het opschrift “290” in grijze inkt.

Ze zijn verpakt in een witte fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een knoeibestendige verzegeling en een kindveilige schroefdop, samen met één of meer busjes silicagel droogmiddel.

Constella is verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 28 of 90 capsules, en in multiverpakkingen met 112 capsules. De multiverpakkingen bevatten 4 kartonnen dozen met elk 28 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om te luisteren naar of een exemplaar aan te vragen van deze bijsluiter **in Braille, met grote letters of als geluidsbestand**.