

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Kapsel (290 Mikrogramm) einmal täglich.

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

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Constella sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

Ältere Patienten

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Eine klinische Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung an gesunden Probanden hat gezeigt, dass Linaclotid in therapeutischer Dosis weder nach dem Essen noch im nüchternen Zustand im Plasma nachweisbar war. Die Einnahme von Constella nach dem Essen hatte häufigeren und weichen Stuhl sowie mehr gastrointestinale unerwünschte Ereignisse zur Folge als im nüchternen Zustand (siehe

Abschnitt 5.1). Die Kapsel sollte 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzt Daten für die Anwendung von Linaclotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme ist ein Verzicht auf die Anwendung von Constella in der Schwangerschaft anzuraten.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Linaclotid wurde 1 166 Patienten mit RDS-O in kontrollierten klinischen Studien oral gegeben. Insgesamt 892 dieser Patienten erhielten Linaclotid in der empfohlenen Dosis von 290 Mikrogramm einmal täglich. Die gesamte Exposition im klinischen Entwicklungsplan überschritt 1 500 Patientenjahre. Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Behandlung mit Constella war Diarrhö, hauptsächlich von leichter bis mäßiger Intensität. Diese trat bei weniger als 20 % der Patienten auf. In seltenen und schwereren Fällen kann dies – in der Folge – zum Auftreten von Dehydratation, Hypokaliämie, erniedrigtem Bikarbonat im Blut, Schwindelgefühl und Orthostasesyndrom führen.

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und Post-Marketing (Tabelle 1) bei der empfohlenen Dosis von 290 Mikrogramm einmal täglich beobachtet. Den entsprechenden Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) und sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing bei der empfohlenen Dosierung von 290 Mikrogramm/Tag

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Symptomen führen, die auf einer Verstärkung der bekannten pharmakodynamischen Wirkungen des Arzneimittels beruhen, vor allem Diarrhö. In einer Studie an gesunden Freiwilligen, die eine Einzeldosis von 2 897 Mikrogramm (das bis zu 10-fache der empfohlenen therapeutischen Dosis) erhielten, stimmte das Sicherheitsprofil dieser Probanden mit dem in der Gesamtpopulation überein, in der Diarrhö das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis war.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Linaclotid wurde anhand von zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit RDS-O bewertet. In einer

klinischen Studie (Studie 1) wurden 804 Patienten mit 290 Mikrogramm Constella oder Placebo einmal täglich für eine Dauer von 26 Wochen behandelt. In der zweiten klinischen Studie (Studie 2) wurden 800 Patienten 12 Wochen lang behandelt und dann erneut in eine zusätzliche 4-wöchige Behandlungsperiode randomisiert. Während der 2-wöchigen Baseline-Periode vor der Behandlung wiesen die abdominellen Schmerzen der Patienten einen mittleren Wert von 5,6 auf (auf einer Skala von 0 bis 10), mit 2,2 % bauchschmerzfreien Tagen. Bei dem Symptom Blähungen gaben die Patienten einen mittleren Wert von 6,6 an (Skala von 0 bis 10) und die durchschnittliche Anzahl spontaner Stuhlgänge (SSG) pro Woche betrug 1,8.

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

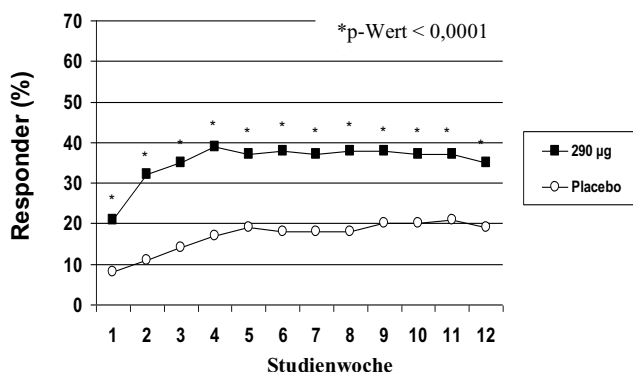
Die gemeinsamen primären Endpunkte in beiden klinischen Studien waren die Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome nach 12 Wochen und die Ansprechrate hinsichtlich abdomineller Schmerzen/Beschwerden nach 12 Wochen. Als RDS-Symptom-Responder wurde ein Patient definiert, der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

Bezüglich der 12-Wochen-Daten zeigte Studie 1, dass 39 % der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 17 % der Placebo-Patienten Responder hinsichtlich der Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome ($p < 0,0001$) waren. 54 % der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 39 % der Placebo-Patienten waren Responder hinsichtlich der abdominellen Schmerzen/Beschwerden ($p < 0,0001$). Studie 2 zeigte, dass 37 % der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 19 % der Placebo-Patienten Responder hinsichtlich der Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome ($p < 0,0001$) und 55 % der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 42 % der Placebo-Patienten Responder hinsichtlich der abdominellen Schmerzen/Beschwerden ($p = 0,0002$) waren.

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

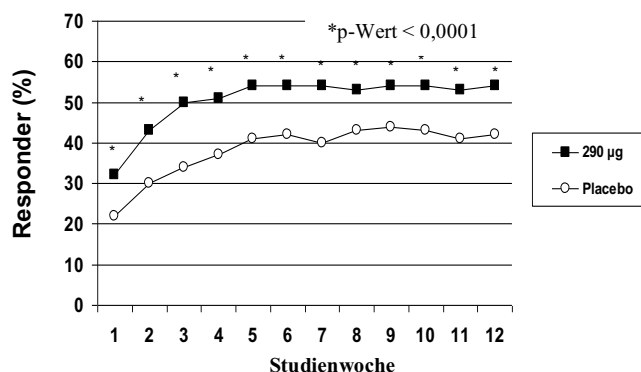
In beiden Studien konnten diese Verbesserungen bereits nach einer Woche beobachtet werden und hielten über die gesamte Behandlungsperiode an (Abbildungen 1 und 2). Es konnte gezeigt werden, dass Linaclotid keinen Rebound-Effekt verursacht, wenn die Behandlung nach 3 Monaten kontinuierlicher Behandlung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

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



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

Abb. 2 Responder hinsichtlich abdominaler Schmerzen/Beschwerden



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

Andere Anzeichen und Symptome des RDS-O verbesserten sich bei mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber Placebo-Patienten ($p < 0,0001$) wie in der untenstehenden Tabelle angegeben, darunter Blähungen, die Häufigkeit von vollständigen spontanen Stuhlgängen (VSSG), mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang und die Stuhlkonsistenz. Die Wirkung wurde nach Woche 1 erreicht und hielt über die gesamte Behandlungsperiode an.

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

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

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

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

Die Behandlung mit Linaclotid führte auch zu signifikanten Verbesserungen von Lebensqualitätsparametern, welche durch validierte und krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebögen gemessen wurden (IBS-QoL; $p < 0,0001$) und EuroQoL ($p = 0,001$)). Bei

54 % der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 39 % der Placebo-Patienten konnte eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität insgesamt (IBS-QoL, > 14 Punkte Unterschied) erzielt werden.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Einzeldosierungen von bis zu 966 Mikrogramm und Mehrfachdosierungen von bis zu 290 Mikrogramm Linaclotid hatten keine nachweisbaren Plasmaspiegel der Mutterverbindung oder deren aktivem Metaboliten (Des-Tyrosin) zu Folge. Bei einer Gabe von 2 897 Mikrogramm an Tag 8 im Anschluss an einen 7-tägigen Zyklus von 290 Mikrogramm/Tag konnte Linaclotid nur bei 2 von 18 Probanden in Konzentrationen knapp oberhalb der Quantifizierungsgrenze von 0,2 ng/ml nachgewiesen werden (Konzentrationen lagen im Bereich von 0,212 bis 0,735 ng/ml). In den beiden Phase-III-Pivotal-Studien, in denen bei Patienten 290 Mikrogramm Linaclotid einmal täglich angewendet wurde, konnte Linaclotid nur bei 2 von 162 Patienten etwa 2 Stunden nach der ersten Linaclotid-Dosis nachgewiesen werden (die Konzentrationen lagen bei 0,241 ng/ml bis 0,239 ng/ml) und bei keinem der Patienten nach 4 Behandlungswochen. Der aktive Metabolit konnte zu keinem Zeitpunkt bei keinem der 162 Patienten nachgewiesen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

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

Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 2 897 Mikrogramm Linaclotid an Tag 8 im Anschluss an einen 7-tägigen Zyklus von 290 Mikrogramm/Tag bei 18 gesunden Probanden wurden etwa 3 % bis 5 % der Dosis im Stuhl ausgeschieden, nahezu vollständig als aktiver Des-Tyrosin-Metabolit.

Alter und Geschlecht

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

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

Kapselhülle

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

Kapseltinte

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. November 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. August 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic safety update report, (PSUR)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT EINER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln
Linaclotid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel.
10 Kapseln
28 Kapseln
90 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Das Trocknungsmittel nicht schlucken.

6. WARNTINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 18 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

constella 290 mcg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT 4 FLASCHEN À 28 KAPSELN (BÜNDELPACKUNG) MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln
Linaclotid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel.

Bündelpackung: 112 (4 Packungen à 28) Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Das Trocknungsmittel nicht schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach dem Öffnen innerhalb von 18 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30° C lagern

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/801/005 Bündelpackung: 112 (4 Packungen à 28) Kapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

constella 290 mcg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON MIT EINZELFLASCHEN À 28 KAPSELN (BÜNDELPACKUNG)

OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln
Linaclotid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel.

28 Kapseln. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Das Trocknungsmittel nicht schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Nach dem Öffnen innerhalb von 18 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30° C lagern

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/801/005 Bündelpackung: 112 (4 Packungen à 28) Kapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

constella 290 mcg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln
Linaclotid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel.
10 Kapseln
28 Kapseln
90 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis
Nach dem Öffnen innerhalb von 18 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie (als Logo)

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/801/001 10 Kapseln

EU/1/12/801/002 28 Kapseln

EU/1/12/801/004 90 Kapseln

EU/1/12/801/005 Bündelpackung: 112 (4 Packungen à 28) Kapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln Linaclotid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Constella und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Constella beachten?
3. Wie ist Constella einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Constella aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Constella und wofür wird es angewendet?

Wofür wird Constella angewendet?

Constella enthält den Wirkstoff Linaclotid. Es wird angewendet, um die Symptome des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms (oft als „RDS“ bezeichnet) mit Verstopfung bei erwachsenen Patienten zu behandeln.

RDS ist eine häufige Darmkrankheit. Zu den hauptsächlichen Symptomen von RDS mit Verstopfung gehören:

- Bauchschmerzen,
- sich aufgebläht fühlen,
- seltener, harter Stuhl (Kot) in geringen Mengen oder in Form von Kügelchen

Diese Symptome können von Person zu Person unterschiedlich sein.

Wie wirkt Constella?

Constella wirkt lokal im Darm und hilft Ihnen dabei, Schmerzen und Blähbeschwerden zu verringern und Ihre normale Darmfunktion wiederherzustellen. Es wird nicht vom Körper resorbiert, sondern bindet an einen Rezeptor an Ihrer Darmschleimhaut. Dieser Rezeptor hat den Namen Guanylatcyclase-C. Durch die Bindung an diesen Rezeptor blockiert es das Schmerzempfinden. Zusätzlich transportiert der Körper vermehrt Flüssigkeit in den Darm und bewirkt so eine Auflockerung Ihres Stuhls und erhöhten Stuhlgang.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Constella beachten?

Constella darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Linaclotid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie oder Ihr Arzt wissen, dass Sie unter einer Verengung in Ihrem Magen-Darm-Trakt leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ihr Arzt hat Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben, nachdem er andere Erkrankungen, insbesondere Darmerkrankungen, ausschließen konnte und zu dem Schluss kam, dass Sie an RDS mit Verstopfung leiden. Da diese anderen Erkrankungen die gleichen Symptome wie RDS haben können, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt unverzüglich über jegliche Veränderungen oder Unregelmäßigkeiten der Symptome in Kenntnis setzen.

Wenn es bei Ihnen zu schwerem oder langanhaltendem Durchfall (häufiger, wässriger Stuhl während mindestens 7 Tagen) kommt, brechen Sie bitte die Einnahme von Constella ab und wenden sich an Ihren Arzt (siehe Abschnitt 4). Denken Sie daran, viel Flüssigkeit zu trinken, um den vom Durchfall verursachten Flüssigkeits- und Elektrolytverlust (wie z. B. Kaliumverlust) auszugleichen.

Wenn Sie heftige Bauchschmerzen haben, die anhalten oder sich verschlimmern, brechen Sie die Einnahme von Constella ab und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, da dies Symptome einer Entstehung eines Lochs in der Darmwand sein könnten (gastrointestinale Perforation). Siehe Abschnitt 4.

Bei Blutungen aus dem Darm oder Rektum sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie älter als 65 Jahre sind, da Sie in diesem Fall ein erhöhtes Risiko für Durchfall haben.

Besondere Vorsicht ist auch geboten, wenn Sie an schwerem oder andauerndem Durchfall und einer zusätzlichen Erkrankung, wie etwa Bluthochdruck, frühere Erkrankungen des Herzens und der Gefäße (z. B. frühere Herzinfarkte) oder Diabetes, leiden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer entzündlichen Darmerkrankung, wie etwa Morbus Crohn oder ulzerative Kolitis, leiden, da Constella bei diesen Patienten nicht empfohlen wird.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Constella in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen wurden.

Einnahme von Constella zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- Einige Arzneimittel können in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt sein, wenn Sie an schwerem oder anhaltendem Durchfall leiden, wie z. B.:
 - Orale Kontrazeptiva („Antibabypille“). Wenn Sie an schwerem Durchfall leiden, wirkt die Antibabypille eventuell nicht. Daher wird in diesem Fall die Anwendung einer zusätzlichen Verhütungsmethode empfohlen. Siehe Anweisungen in der Packungsbeilage Ihrer Antibabypille.
 - Arzneimittel, die eine sorgfältige und exakte Dosierung erfordern, wie etwa Levothyroxin (ein Hormon zur Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion).
- Einige Arzneimittel können das Risiko für Durchfall erhöhen, wenn sie zusammen mit Constella eingenommen werden, wie z. B.:
 - Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren oder erhöhter Magensäureproduktion (sogenannte Protonenpumpenhemmer)
 - Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (sogenannte NSARs)
 - Laxantien (Abführmittel)

Einnahme von Constella zusammen mit Nahrungsmitteln

Constella hat häufigeren Stuhlgang und Durchfall (weichen Stuhl) zur Folge, wenn es zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen wird, als wenn es in nüchternem Zustand eingenommen wird (siehe Abschnitt 3).

Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Informationen zu den Wirkungen von Constella bei schwangeren und stillenden Frauen vor.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, außer nach Anweisungen Ihres Arztes.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Constella wird Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigen.

3. Wie ist Constella einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel (d. h. 290 Mikrogramm Linaclotid), die einmal täglich einzunehmen ist. Die Kapsel sollte mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn Sie **nach 4 Wochen** Behandlung keine Verbesserung Ihrer Symptome feststellen, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Constella eingenommen haben, als Sie sollten

Die wahrscheinlichste Wirkung einer erhöhten Dosis Constella ist Durchfall. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine zu hohe Dosis dieses Arzneimittels eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Constella vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum geplanten Zeitpunkt ein und fahren Sie wie gewohnt fort.

Wenn Sie die Einnahme von Constella abbrechen

Sie sollten zuerst mit Ihrem Arzt darüber sprechen, bevor Sie die Einnahme tatsächlich abbrechen. Die Behandlung mit Constella kann allerdings jederzeit ohne Sicherheitsbedenken abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall

Der Durchfall ist normalerweise von kurzer Dauer; wenn bei Ihnen allerdings schwerer oder langanhaltender Durchfall (häufiger oder wässriger Stuhl während mindestens 7 Tagen) auftritt und Sie sich schwindlig, benommen oder matt fühlen, brechen Sie die Einnahme von Constella ab und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Magen- oder Bauchschmerzen
- sich aufgebläht fühlen
- Blähungen
- Magen-Darm-Grippe (virale Gastroenteritis)
- Schwindelgefühl

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Mangelnde Stuhlgangkontrolle (Stuhlinkontinenz)
- Drang nach Stuhlentleerung
- Schwindelgefühl nach raschem Aufstehen
- Dehydration (Flüssigkeitsmangel)
- erniedrigte Kaliumspiegel im Blut
- Appetit vermindert
- Rektale Blutung
- Blutung aus dem Darm oder Rektum, einschließlich Blutung aus Hämorrhoiden
- Übelkeit
- Erbrechen
- Nesselsucht (Urtikaria)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Bikarbonat im Blut erniedrigt
- Entstehung eines Lochs in der Darmwand (gastrointestinale Perforation)

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hautausschlag

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Constella aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Öffnen der Flasche sollten die Kapseln innerhalb von 18 Wochen verwendet werden.

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

Warnhinweis: Die Flasche enthält einen oder mehrere versiegelte Beutel mit Kieselgel, um die Kapseln trocken zu halten. Lassen Sie die Beutel in der Flasche. Nicht schlucken.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Flasche ist beschädigt oder die Kapseln sehen verändert aus.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Constella enthält

- Der Wirkstoff ist: Linaclotid. Jede Kapsel enthält 290 Mikrogramm Linaclotid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Calciumchlorid-Dihydrat und Leucin.

Kapselhülle: Eisen(III)-oxid (E172), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine und Macrogol 3350.

Kapseltinte: Schellack, Propylenglycol, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Titandioxid (E171) und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Constella aussieht und Inhalt der Packung

Die Kapseln sind weiß- bis gebrochen weiß-orangefarbene undurchsichtige Hartkapseln mit der Aufschrift „290“ in grauer Farbe.

Sie sind in einer weißen Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit Originalitätssiegel und kindergesichertem Schraubdeckel, zusammen mit einem oder mehreren Trockenmittelbeuteln mit Kieselgel verpackt.

Constella ist in Packungen mit 10, 28 oder 90 Kapseln sowie in Bündelpackungen mit 112 Kapseln, bestehend aus 4 Umkartons mit je 28 Kapseln, erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Tel: +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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Für eine Version dieser Packungsbeilage in <Braille>, < Großdruck > oder <Audio>, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung

Weitere Informationsquellen

Die vorliegende gedruckte Gebrauchsinformation enthält die für die Sicherheit des Arzneimittels relevanten Informationen. Gebrauchsinformationen von Arzneimitteln werden fortlaufend überarbeitet und an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand angepasst. Daher wird im Auftrag und in eigener Verantwortung unseres Unternehmens zusätzlich eine aktuelle digitale Version dieser Gebrauchsinformation unter <https://www.gebrauchsinformation4-0.de> von der Roten Liste Service GmbH bereitgestellt und kann auch mit einem geeigneten mobilen Endgerät/Smartphone durch einen Scan des Matrix-2D-Codes/QR-Codes auf der Arzneimittel-Packung mit der App „Gebrauchsinformation 4.0“ (GI 4.0) abgerufen werden.