

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Constella 290 mikrogram harde kapsler.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 290 mikrogram linaklotid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Harde kapsler.

Hvite til ”off-white”-oransje, ikke gjennomsiktige kapsler (18 mm x 6,35 mm) merket ”290” med grått blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Constella er indisert for symptomatisk behandling av moderat til alvorlig irriterabel tarm-syndrom med obstipasjon (IBS-C) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose er én kapsel (290 mikrogram) per dag.

Legen bør regelmessig vurdere behovet for fortsatt behandling. Effekten av linaklotid har blitt fastslått i dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med varighet opptil 6 måneder. Dersom pasienten ikke har hatt bedring av sine symptomer etter 4 ukers behandling, bør pasienten undersøkes på nytt og nytteverdien og risikoen ved fortsatt behandling revurderes.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

##### *Eldre pasienter*

Hos eldre pasienter er ingen dosejustering nødvendig, men behandlingen bør overvåkes nøye og jevnlig revurderes (se pkt. 4.4).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Constella hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Dette legemidlet bør ikke brukes til barn og ungdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

## Administrasjonsmåte

Oral bruk. Kapselen bør tas minst 30 minutter før måltid (se pkt. 4.5).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med kjent eller mistenkt mekanisk, gastrointestinal obstruksjon.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Constella bør brukes etter at organiske sykdommer er utelukket og en diagnose av moderat til alvorlig IBS-C (se pkt. 5.1) er etablert.

Pasientene må være oppmerksomme på mulig diaré og nedre gastrointestinal blødning i løpet av behandlingen. De bør anmodes om å informere legen dersom alvorlig eller langvarig diaré eller nedre gastrointestinal blødning inntreffer (se pkt. 4.8).

Skulle langvarig (f.eks. mer enn 1 uke) eller alvorlig diaré oppstå, skal lege oppsøkes og midlertidig seponering av linaklotid til diaré-episoden er over, vurderes. Ekstra forsiktighet bør utvises hos pasienter som er utsatt for forstyrrelse i væske- eller elektrolyttbalansen (f.eks. eldre, pasienter med kardiovaskulær sykdom (CV), diabetes, hypertensjon), og elektrolyttkontroll bør vurderes.

Tilfeller av intestinal perforasjon er rapportert etter bruk av linaklotid hos pasienter med tilstander som kan være knyttet til lokalisert eller diffus svakhet i tarmveggen. Pasienter skal bes om å oppsøke øyeblikkelig legehjelp ved tilfeller av alvorlig, vedvarende eller økende abdominal smerte; linaklotid bør seponeres hvis disse symptomene oppstår.

Linaklotid har ikke blitt studert hos pasienter med kroniske betennelsestilstander i tarmen, som Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Det er derfor ikke anbefalt å bruke Constella hos disse pasientene.

#### Eldre pasienter

Det finnes begrensede data for eldre pasienter (se pkt. 5.1). Siden det ble observert høyere risiko for diaré i de kliniske studiene (se pkt. 4.8), bør disse pasientene vies spesiell oppmerksomhet og behandlingens nytte/risiko-forhold må vurderes nøye og jevnlig revurderes.

#### Pediatrik populasjon

Constella bør ikke brukes hos barn og ungdom siden det ikke er gjort studier på denne populasjonen. Siden det er kjent at GC-C-reseptoren kan være overproduktiv hos barn, kan barn under 2 år være særlig følsomme for linaklotids virkninger.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Linaklotid påvises sjelden i plasma etter administrering av anbefalte kliniske doser, og *in vitro*-studier har vist at linaklotid verken er et substrat eller en hemmer/induktor av cytokrom P450-enzymet og ikke interagerer med en rekke vanlige effluks- og opptakstransportører (se pkt. 5.2).

En klinisk studie av interaksjoner med mat hos friske forsøkspersoner viste at linaklotid ikke var påviselig i plasma verken i mett eller fastende tilstand ved terapeutiske doser. Inntak av Constella i mett tilstand forårsaket hyppigere og løsere avføring, så vel som flere gastrointestinale bivirkninger, enn når den tas i fastende tilstand (se pkt. 5.1). Kapselen bør tas 30 minutter før et måltid (se pkt. 4.2).

Samtidig behandling med protonpumpehemmere, laksativer eller NSAID-er kan øke risikoen for diaré. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av Constella og slike legemidler.

I tilfeller med alvorlig eller langvarig diaré kan absorpsjonen av andre orale legemidler påvirkes. Effekten av orale prevensjonsmidler kan bli redusert, og bruk av et ekstra prevensjonsmiddel anbefales for å hindre mulig svikt av oral prevensjon (se preparatomtalen for det orale prevensjonsmidlet). Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av legemidler som absorberes i tarmen med en smal terapeutisk indeks, slik som levothyroxin, ettersom effekten kan bli redusert.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av linaklotid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Som en forholdsregel er det best å unngå bruk av Constella under graviditet.

##### Amming

Constella absorberes i minimal grad etter oral administrering. I en laktasjonsstudie med kun morsmelk som omfattet syv ammende kvinner som allerede tok linaklotid i behandlingsøyemed, ble verken linaklotid eller dets aktive metabolitt påvist i morsmelken. Det forventes derfor ikke at amming fører til at barnet utsettes for linaklotid, og Constella kan brukes under amming.

Effektene av linaklotid eller dets metabolitt på melkeproduksjon hos ammende kvinner er ikke undersøkt.

##### Fertilitet

Dyrestudier indikerer at det ikke er noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Constella har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Linaklotid er gitt oralt til 1166 pasienter med IBS-C i kontrollerte, kliniske studier. Av disse pasientene fikk 892 pasienter linaklotid i den anbefalte dosen på 290 mikrogram per dag. Total eksponering i den kliniske utviklingsplanen overstiger 1500 pasientår. Den hyppigst rapporterte bivirkningen knyttet til behandling med Constella var diaré, hovedsakelig av mild til moderat intensitet, som forekom hos mindre enn 20 % av pasientene. I sjeldne og mer alvorlige tilfeller kan dette - som en konsekvens - føre til dehydrering, hypokalemi, reduksjon av bikarbonat i blodet, svimmelhet og ortostatisk hypotensjon.

Andre vanlige bivirkninger (> 1 %) var magesmerter, oppblåst mage og flatulens.

##### Tabulert liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger ble rapportert i kliniske studier ved anbefalt dose på 290 mikrogram per dag med frekvenser tilsvarende: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Viral gastroenteritt			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Hypokalemi Dehydrering Nedsatt appetitt		
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet			
Karsykdommer			Ortostatisk hypotensjon		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Abdominale smerter Flatulens Abdominal oppblåsthet	Fekal inkontinens og akutt avføringstrang Nedre gastrointestinal blødning, inklusiv hemoroideblødning og rektal blødning Kvalme Oppkast	Gastrointestinal perforasjon	
Hud- og underhudssykdommer			Urticaria		Utslett
Undersøkelser				Reduksjon av bikarbonat i blodet	

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Diaré er den vanligste bivirkningen og er i samsvar med den farmakologiske virkningen av virkestoffet. 2 % av behandlede pasienter opplevde alvorlig diaré og 5 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av diaré i kliniske studier.

I de fleste tilfellene var den rapporterte diaréen mild (43 %) til moderat (47 %). 2 % av pasientene under behandling opplevde alvorlig diaré. Omtrent halvparten av episodene med diaré begynte i løpet av den første uken av behandlingen.

Diaréen gikk over innen syv dager hos en tredjedel av pasientene, men 80 pasienter (50 %) opplevde diaré som varte mer enn 28 dager (i alt 9,9 % av alle pasientene som fikk linaklotid).

Fem prosent av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av diaré i kliniske studier. Hos pasienter der diaréen førte til seponering, gikk den tilbake noen få dager etter seponeringen.

Eldre (> 65 år), hypertensive og diabetiske pasienter rapporterte diaré oftere i forhold til den generelle IBS-C-populasjonen inkludert i de kliniske studiene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

En overdose kan føre til symptomer som skyldes en forsterkning av de kjente farmakodynamiske effektene av legemidlet, hovedsakelig diaré. I en studie der friske frivillige fikk en enkeltdose på 2897 mikrogram (opptil 10 ganger anbefalt terapeutisk dose) samsvarte sikkerhetsprofilen hos disse forsøkspersonene med sikkerhetsprofilen hos den totale populasjonen, med diaré som den hyppigst rapporterte bivirkningen.

Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og støttende tiltak iverksettes etter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot forstoppelse, andre midler mot forstoppelse, ATC-kode: A06AX04

#### Virkningsmekanisme

Linaklotid er en guanylatsyklase-C (GC-C)-reseptoragonist med visceralt-analgetiske og sekretoriske effekter.

Linaklotid er et syntetisk peptid av 14 aminosyrer, strukturelt beslektet med den endogene guanylinpeptid-familien. Både linaklotid og dets aktive metabolitt binder seg til GC-C-reseptoren på overflaten av epitelet i tarmen. Gjennom sin virkning på GC-C har linaklotid vist seg å redusere visceral smerte og øke GI transport i dyremodeller og å øke transporten i kolon hos mennesker. Aktivisering av GC-C resulterer i en økt konsentrasjon av cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), både ekstracellulært og intracellulært. Ekstracellulært cGMP reduserer smertefiber-aktivitet som resulterer i redusert visceral smerte i dyremodeller. Intracellulært cGMP forårsaker utskillelse av klorid og bikarbonat til tarmsystemet gjennom aktivisering av CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) som resulterer i økt væskemengde i tarmen og raskere transport.

#### Farmakodynamiske effekter

I en crossover-interaksjonsstudie med mat fikk 18 friske forsøkspersoner administrert Constella 290 mikrogram i 7 dager både i fastende og mett tilstand. Inntak av Constella umiddelbart etter en fettrik frokost resulterte i hyppigere og løsere avføring så vel som flere gastrointestinale bivirkninger, sammenlignet med å ta det i fastende tilstand.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av linaklotid ble fastslått etablert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase 3 kliniske fase 3-studier med pasienter med IBS-C. I én klinisk studie (studie 1) ble 802 pasienter behandlet med Constella 290 mikrogram eller placebo én gang daglig i 26 uker. I den andre kliniske studien (studie 2) ble 800 pasienter behandlet i 12 uker og siden randomisert på nytt for en ytterligere 4-ukers behandlingsperiode. I løpet av den 2-ukers referanseperioden før behandling hadde pasientene en gjennomsnittlig abdominal smertescore på 5,6 (0-10 skala) med 2,2 % dager uten abdominal smerte, en gjennomsnittlig score for oppblåsthet på 6,6 (0-10 skala), og et gjennomsnitt på 1,8 spontane avføringer (SBM) per uke.

Karakteristika for pasientpopulasjonen som deltok i de kliniske fase 3-studiene, var som følger: gjennomsnittsalder på 43,9 år [spredning 18-87 år med 5,3 %  $\geq$  65 år], 90,1 % kvinner. Alle pasientene oppfylte Rome II-kriteriene for IBS-C og måtte rapportere en gjennomsnittlig smertescore på  $\geq$  3 på en numerisk skala fra 0 til 10 poeng (kriterier som svarer til en moderat til alvorlig IBS-populasjon),  $<$  3 fullførte spontane avføringer og  $\leq$  5 SBM-er pr. uke i løpet av en 2-ukers referanseperiode.

Det ko-primære endepunktet i begge de kliniske studiene var responsrate for IBS-grad av lindring ved uke 12 og responsrate for abdominal smerte/ubehag ved uke 12. En respondør med IBS-grad av lindring var en pasient som oppnådde betydelig eller fullstendig lindring i minst 50 % av behandlingsperioden. En

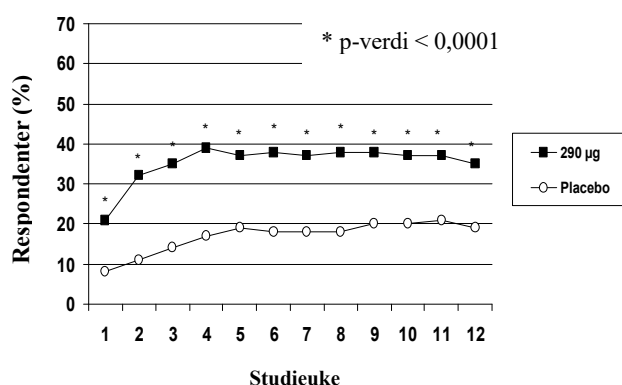
respondør med abdominal smerte/ubehag var en pasient som hadde en forbedring på 30 % eller mer i minst 50 % av behandlingsperioden.

12-ukers data for studie 1 viste at 39 % av pasientene behandlet med linaklotid, sammenlignet med 17 % av pasientene behandlet med placebo, viste respons på IBS-grad av lindring ( $p < 0,0001$ ) og 54 % av pasientene behandlet med linaklotid, sammenlignet med 39 % av pasientene behandlet med placebo, viste respons på abdominal smerte/ubehag ( $p < 0,0001$ ). Studie 2 viste at 37 % av pasientene behandlet med linaklotid, sammenlignet med 19 % av pasientene behandlet med placebo, viste respons på henholdsvis IBS-grad av lindring ( $p < 0,0001$ ) og 55 % av pasientene behandlet med linaklotid, sammenlignet med 42 % av pasientene behandlet med placebo, viste respons på abdominal smerte/ubehag ( $p < 0,0002$ ).

26-ukers data for studie 1 viste at 37 % og 54 % av pasientene behandlet med linaklotid, sammenlignet med 17 % og 36 % av pasientene som ble behandlet med placebo, viste respons på hhv. IBS-grad av lindring ( $p < 0,0001$ ) og abdominal smerte/ubehag ( $p < 0,0001$ ).

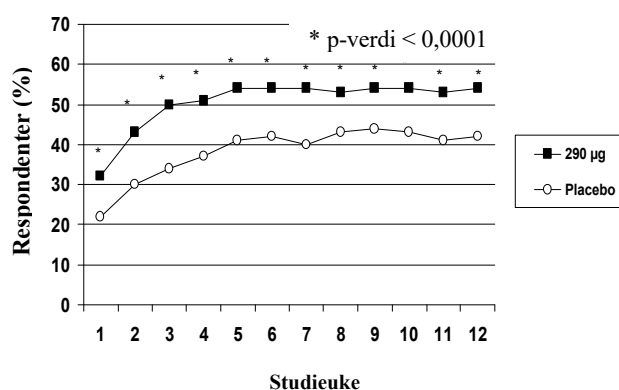
I begge studiene ble disse forbedringene sett innen uke 1 og ble opprettholdt gjennom hele behandlingsperioden (figur 1 og 2). Linaklotid har vist seg å ikke forårsake en rebound-effekt når behandlingen ble stoppet etter 3 måneders kontinuerlig behandling.

**Fig. 1. Respondør med IBS-grad av lindring**



Sammenslåtte effektresultater fra kliniske fase III-studier (studie 1 og 2)  
OC-tilnærming (ITT-populasjonen)

**Fig. 2. Respondør med abdominal smerte/ubehag**



Sammenslåtte effektresultater fra kliniske fase III-studier (studie 1 og 2)  
OC-tilnærming (ITT-populasjonen)

Andre tegn og symptomer på IBS-C, inkludert oppblåsthet, hyppighet av fullførte spontane avføringer (CSBM), anstrengelse, avføringskonsistens, ble forbedret hos linaklotid-behandlede pasienter versus placebo ( $p < 0,0001$ ) som vist i følgende tabell. Disse effektene ble oppnådd i uke 1 og ble opprettholdt gjennom hele behandlingsperioden.

**Effekten av linaklotid på IBS-C-symptomer i løpet av de første 12 ukene med behandling i sammenslåtte, kliniske fase 3-studier av effekt (studie 1 og 2).**

Viktigste sekundære effektparametere	Placebo (N = 797)			Linaklotid (N = 805)			LS gjennomsnittsdifferanse
	Baselinje gjennomsnitt	12-ukers gjennomsnitt	Endring fra baselinje gjennomsnitt	Baselinje gjennomsnitt	12-ukers gjennomsnitt	Endring fra baselinje gjennomsnitt	
Oppblåsthet (11 poeng NRS)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM/uke	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Avføringskonsistens (BSFS-score)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Anstrengelse (5-punkts ordinal skala)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

\*p < 0,0001, linaklotid mot placebo. LS: Minste kvadraters  
CSBM: Fullført spontan avføring

Behandling med linaklotid resulterte også i signifikante forbedringer i validerte og sykdoms-spesifikke målinger av livskvalitet (IBS-QoL; p < 0,0001), og EuroQoL (p = 0,001). Klinisk meningsfull respons i samlet IBS-QoL (> 14 poengs forskjell) ble oppnådd hos 54 % av pasientene behandlet med linaklotid versus 39 % av pasientene behandlet med placebo.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Constella i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved funksjonell konstipasjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

#### Absorpsjon

Generelt er linaklotid minimalt påviselig i plasma etter orale terapeutiske doser og standard farmakokinetiske parametre kan derfor ikke beregnes.

Etter enkeltdoser på opptil 966 mikrogram og gjentatte doser på opptil 290 mikrogram linaklotid var det ikke målbart plasmanivå av moderpreparatet eller den aktive metabolitten (des-tyrosin). Når 2897 mikrogram ble administrert på dag 8, etter 7 dager med 290 mikrogram/dag, var linaklotid målbart bare hos 2 av 18 forsøkspersoner med konsentrasjoner like over den nedre grensen for kvantifisering på 0,2 ng/ml (konsentrasjonen varierte fra 0,212 til 0,735 ng/ml). I de to siste, avgjørende fase 3-studiene der pasientene ble gitt doser med 290 mikrogram linaklotid én gang daglig, ble linaklotid kun målt hos 2 av 162 pasienter omtrent 2 timer etter den første linaklotid-dosen (konsentrasjonene var 0,241 ng/ml til 0,239 ng/ml) og hos ingen av de 162 pasientene etter 4 uker med behandling. Den aktive metabolitten ble ikke påvist hos noen av de 162 pasientene på noe tidspunkt.

#### Distribusjon

Siden linaklotid knapt er målbart i plasma etter terapeutiske doser, har standard distribusjonsstudier ikke blitt utført. Det forventes at linaklotids systemiske distribusjon er ubetydelig eller fraværende.

#### Biotransformasjon

Linaklotid metaboliseres lokalt i mage-tarmkanalen til den aktive hovedmetabolitten, des-tyrosin. Både linaklotid og den aktive metabolitten des-tyrosin blir redusert og enzymatisk proteolysert i mage-tarmkanalen til mindre peptider og naturlig forekommende aminosyrer.

Den potensielt hemmende aktiviteten av linaklotid og den aktive hovedmetabolitten MM-419447 på menneskers effluks-transportører BCRP, MRP2, MRP3 og MRP4 og på menneskers opptakstransportører



OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 og OCTN1 ble undersøkt *in vitro*. Resultatene fra denne studien viste at ingen peptider er en hemmer av de vanlige effluks- og opptakstransportører undersøkt ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekten av linaklotid og dets metabolitter med tanke på hemming av de vanlige intestinale enzymene (CYP2C9 og CYP3A4) og leverenzymene (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4) eller induksjon av leverenzymene (CYP1A2, 2B6 og 3A4/5) ble undersøkt *in vitro*. Resultatene fra disse studiene viste at linaklotid og des-tyrosin-metabolitten ikke er hemmere eller induktorer av cytokrom P450-enzymet.

#### Eliminasjon

Etter en enkeltdose på 2897 mikrogram linaklotid på dag 8, etter 7 dager med 290 mikrogram/dag hos 18 friske frivillige, ble omtrent 3 til 5 % av dosen gjenfunnet i fæces, nesten alt som den aktive des-tyrosin-metabolitten.

#### Alder og kjønn

Kliniske studier for å fastslå innvirkningen av alder og kjønn på klinisk farmakokinetikk av linaklotid er ikke utført fordi det knapt er målbart i plasma. Kjønn forventes ikke å ha noen innvirkning på dosering. For aldersrelatert informasjon, se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Constella er ikke blitt studert hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon. Linaklotid er knapt målbart i plasma, derfor forventes det ikke at nedsatt nyrefunksjon vil påvirke clearance av moderpreparatet eller dets metabolitter.

#### Nedsatt leverfunksjon

Constella er ikke blitt studert hos pasienter som har nedsatt leverfunksjon. Linaklotid er knapt målbart i plasma og metaboliseres ikke av leverenzymet cytokrom P450, og derfor forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon vil påvirke clearance av modervirkestoffet eller dets metabolitter.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksikitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose  
Hypromellose-4-6 mPa – substitusjonstype 2910  
Kalsiumkloriddihydrat  
Leucin

#### Kapselskall

Titandioksid (E171)  
Gelatin  
Rødt jernoksid (E172)  
Gult jernoksid (E172)  
Polyetylen glykol

Kapselblekk  
Skjellakk  
Propylenglykol  
Konsentrert ammoniakoppøsning  
Kaliumhydroksid  
Titaniumdioksid (E171)  
Sort jernoksid (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet beholder med 28, 90 og flerpakninger med 112 (4 pakninger á 28) kapsler: 3 år.

Uåpnet beholder med 10 kapsler: 2 år.

Etter første åpning: 18 uker.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Beholderen inneholder én eller flere forseglede pakker med silikagel for å holde kapslene tørre. Oppbevar pakkene i beholderen.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hvit beholder av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med forsegling og barnesikret lukkeanordning, sammen med én eller flere beholdere med tørremidlet silikagel.

Pakningsstørrelser: 10, 28 eller 90 kapsler og flerpakninger med 112 (4 pakninger á 28) kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 november 2012

Dato for siste fornyelse: 28 august 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

**ESKE MED ÉN ENKELT BEHOLDER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram harde kapsler  
linaklotid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 290 mikrogram linaklotid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel.  
10 kapsler  
28 kapsler  
90 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Tas oralt

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Skal etter åpning brukes innen 18 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

constella 290 mcg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE MED 4 BEHOLDERE Å 28 KAPSLER (FLERPAKNING) MED BLUE BOX**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram harde kapsler  
linaklotid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 290 mikrogram linaklotid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel.

Flerpakning: 112 (4 pakninger à 28) kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Tas oralt

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal etter åpning brukes innen 18 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/801/005 Flerpakning: 112 (4 pakninger à 28) kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

constella 290 mcg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE MED ENKELTBHOLDERE MED 28 KAPSLER (FLERPAKNING)**

**UTEN BLUE BOX**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram harde kapsler  
linaklotid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 290 mikrogram linaklotid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

28 kapsler. Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Tas oralt

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal etter åpning brukes innen 18 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30°C  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/801/005 Flerpakning: 112 (4 pakninger à 28) kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

constella 290 mcg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

**FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Constella 290 mikrogram harde kapsler  
linaklotid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 290 mikrogram linaklotid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel.

10 kapsler

28 kapsler

90 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Tas oralt

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Skal etter åpning brukes innen 18 uker.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C  
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/801/001 10 kapsler  
EU/1/12/801/002 28 kapsler  
EU/1/12/801/004 90 kapsler  
EU/1/12/801/005 112 Flerpakning: (4 pakninger à 28) kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Constella 290 mikrogram harde kapsler linaklotid**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese dette igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Constella er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Constella
3. Hvordan du bruker Constella
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Constella
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Constella er og hva det brukes mot**

##### **Hva Constella brukes mot**

Constella inneholder virkestoffet linaklotid. Det brukes for å behandle symptomer på moderat til alvorlig irritable tarmsyndrom (ofte bare kalt "IBS") med forstoppelse hos voksne pasienter.

IBS er en vanlig tarmsykdom. Hovedsymptomene ved IBS med forstoppelse inkluderer:

- smerter i mage eller buk,
- følelse av oppblåsthet,
- sjelden og hard, liten eller pelletsliknende avføring

Disse symptomene kan variere fra person til person.

##### **Hvordan Constella virker**

Constella virker lokalt i tarmene dine og bidrar til at du føler mindre smerte, mindre oppblåsthet og til å gjenopprette normal tarmfunksjon. Det tas ikke opp i kroppen, men fester seg til reseptoren som kalles guanylatcyclase C og som finnes på overflaten i tarmene dine. Ved å feste seg på denne reseptoren hindrer det opplevelsen av smerte og lar i tillegg væske komme fra kroppen og inn i tarmene. Væsken løser opp avføringen og øker tarmbevegelsene.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Constella**

##### **Bruk ikke Constella dersom**

- du er allergisk overfor linaklotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- legen din vet at du har en blokkering i magen eller i tarmene.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Legen din har gitt dette legemidlet til deg etter at andre sykdommer er utelukket, spesielt i tarmene, og etter at det er fastslått at du lider av IBS med forstoppelse. Siden disse andre sykdommene kan ha de samme symptomene som IBS, er det viktig at du omgående melder fra til legen dersom symptomene endrer seg eller du får andre symptomer .

Dersom du opplever alvorlig eller langvarig diaré (tyntflytende avføring i 7 dager eller mer), må du slutte å ta Constella og kontakte legen din (se pkt. 4). Sørg for å drikke rikelig med væske for å erstatte vannet og elektrolyttene, som kalium, som du taper pga. diaréen.

Dersom du får alvorlige magesymptomer som fortsetter eller forverres, må du slutte å ta Constella og kontakte legen din umiddelbart fordi det kan være symptomer på et hull som utvikles i tarmveggen (gastrointestinal perforasjon). Se avsnitt 4.

Snakk med legen hvis du opplever blødning fra tarm eller endetarm (rektum).

Ta ekstra hensyn hvis du er eldre enn 65 år, fordi du da har høyere risiko for å få diaré.

Vær også spesielt forsiktig hvis du har alvorlig eller langvarig diaré og en sykdom i tillegg, for eksempel høyt blodtrykk, tidligere sykdom i hjerte og blodkar (f.eks. tidligere hjerteinfarkt) eller diabetes.

Snakk med legen hvis du lider av betennelser i tarmene, som Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, ettersom Constella ikke er anbefalt for disse pasientene.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi denne medisinen til barn og ungdom under 18 år fordi sikkerheten og effekten av Constella hos denne aldersgruppen ikke er fastslått.

### **Andre legemidler og Constella**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler:

- Noen legemidler virker kanskje ikke så effektivt hvis du har alvorlig eller langvarig diaré.
  - Prevensjonsmidler (orale): Hvis du har meget alvorlig diaré, kan det hende at p-piller ikke fungerer ordentlig, og bruk av en ekstra prevensjonsmetode anbefales. Se instruksjonene i pakningsvedlegget til p-pillene du tar.
  - Legemidler som trenger riktig og nøyaktig dosering, for eksempel levothyroksin (et hormon til å behandle nedsatt funksjon av skjoldbruskkjertelen)
- Noen legemidler kan øke risikoen for diaré når du tar Constella, som :
  - Legemidler for å behandle magesår eller for stor produksjon av magesyre, kalt protonpumpehemmere
  - Legemidler til behandling av smerter og betennelser, kalt NSAID-er
  - Avføringsmidler

### **Inntak av Constella sammen med mat**

Constella gir hyppigere avføringer og gir oftere diaré (løs avføring) når det tas sammen med mat enn når det tas på tom mage (se pkt. 3).

### **Graviditet og amming**

Det er kun begrenset informasjon tilgjengelig om effektene av Constella hos gravide og ammende kvinner.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

I en laktasjonsstudie med kun morsmelk som omfattet syv ammende kvinner som allerede fikk behandling med linaklotid, ble verken linaklotid eller dets aktive metabolitt påvist i morsmelken. Det forventes derfor ikke at amming fører til at barnet utsettes for linaklotid, og Constella kan brukes under amming.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Constella påvirker ikke evnen din til å kjøre eller håndtere maskiner.

### 3. Hvordan du bruker Constella

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én kapsel (dvs. 290 mikrogram linaklotid) tatt gjennom munnen (oral) én gang per dag. Kapselen bør tas minst 30 minutter før et måltid.

Kontakt legen dersom du ikke opplever noen bedring i symptomene **etter 4 uker** med behandling.

#### **Dersom du tar for mye av Constella**

Den mest sannsynlige konsekvensen av å ta for mye Constella er diaré. Kontakt legen din eller apotek dersom du har tatt for mye av dette legemidlet.

#### **Dersom du har glemt å ta Constella**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta bare den neste dosen til planlagt tid og fortsett som normalt.

#### **Dersom du avbryter behandling med Constella**

Det anbefales å diskutere behandlingsslutt med legen din før du faktisk gjør det. Imidlertid kan behandling med Constella trygt avsluttes når som helst.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Diaré

Diaréen er vanligvis kortvarig, men hvis du opplever alvorlig eller langvarig diaré (hyppig eller vannaktig avføring i 7 dager eller mer) og føler deg ør, svimmel eller besvimer, skal du slutte å ta Constella og kontakte legen din.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- smerter i magen eller buken
- oppblåst følelse
- luft
- mageinfluensa (viral gastroenteritt)
- svimmelhet

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Manglende kontroll på avføring (fekal inkontinens)
- akutt avføringstrang
- føler deg ør etter å ha reist deg opp raskt
- dehydrering (uttørring)
- lavt kaliumnivå i blodet
- nedsatt appetitt
- rektal blødning
- blødning fra tarm eller endetarm (rektum), inklusiv blødning fra hemoroider
- kvalme
- oppkast
- elveblest (hudutslett)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- reduksjon av bikarbonat i blodet
- utvikling av et hull i tarmveggen (gastrointestinal perforasjon)

Bivirkninger med ikke kjent hyppighet (hyppigheten kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data):

- utslett

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Constella**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og beholderen etter ”EXP”.

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Kapslene bør brukes innen 18 uker etter at beholderen er åpnet.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**Advarsel:** Boksen inneholder én eller flere forseglede beholdere med silikagel for å holde kapslene tørre. Oppbevar beholderne i boksen. Ikke svelg dem.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ser tegn på skade på boksen eller dersom kapslene har endret utseende.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Constella**

- Virkestoffet er linaklotid. Hver kapsel inneholder 290 mikrogram linaklotid.
- Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, kalsiumkloriddihydrat og leucin.

Kapselskall: rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), gelatin og polyetylglykol.

Trykksverte: skjellakk, propylenglykol, konsentrert ammoniakkløsning, kaliumhydroksid, titandioksid (E171) og sort jernoksid (E172).

### **Hvordan Constella ser ut og innholdet i pakningen**

Kapslene er hvite til ”off-white”-oransje, ugjennomsiktige kapsler merket med ”290” med grått blekk.

De er pakket i en hvit boks av polyetylen av høy tetthet (HDPE) med forsegling og barnesikret skrukork, sammen med én eller flere beholdere med tørremiddel som inneholder silikagel.

Constella fås i pakninger som inneholder 10, 28 eller 90 kapsler samt i flerpakninger med 112 kapsler med 4 esker som hver inneholder 28 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstraße  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: + 370 5 205 3023

**България**

АБВи ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 27780331

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel. +372 6231011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AbbVie

**Portugal**

AbbVie, Lda.

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**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

Tel.: +351 (0)21 1908400

**România**

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

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska 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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.