

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Constella 290 microgramas cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 290 microgramas de linaclotida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

Cápsula opaca de cor branca a esbranquiçada-alaranjada (18 mm x 6,35 mm) marcada com “290” a tinta cinzenta.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Constella é indicado para o tratamento sintomático da síndrome do intestino irritável moderada a grave com obstipação (SII-O) em adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é uma cápsula (290 microgramas) uma vez por dia.

Os médicos deverão avaliar periodicamente a necessidade de continuação do tratamento. A eficácia da linaclotida foi estabelecida em estudos controlados por placebo em dupla ocultação durante, no máximo, 6 meses. Se os doentes não apresentarem melhorias nos sintomas após 4 semanas de tratamento, deverão ser reexaminados e o benefício e riscos da continuação do tratamento deverão ser reconsiderados.

#### Populações Especiais

##### *Doentes com compromisso renal ou hepático*

Não são necessários ajustes de dose para doentes com compromisso hepático ou renal (ver secção 5.2).

##### *Doentes idosos*

Para os doentes idosos, embora não seja necessário qualquer ajuste de dose, o tratamento deve ser cuidadosamente monitorizado e deve ser periodicamente reavaliado (ver secção 4.4).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Constella em crianças com idades compreendidas entre os 0 e 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (ver secções 4.4 e 5.1).

#### Modo de administração

Via oral. A cápsula deve ser tomada pelo menos 30 minutos antes de uma refeição (ver secção 4.5).

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à linaclotida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com obstrução gastrointestinal mecânica conhecida ou suspeita.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Constella deve ser utilizado depois de terem sido excluídas doenças orgânicas e de ter sido estabelecido um diagnóstico de SII-O moderada a grave (ver secção 5.1).

Os doentes devem ter conhecimento da possibilidade de ocorrência de diarreia e de hemorragia digestiva baixa durante o tratamento. Estes devem ser instruídos para informarem o seu médico no caso de ocorrência de diarreia grave ou prolongada ou de hemorragia digestiva baixa (ver secção 4.8). Se ocorrer diarreia grave ou prolongada (por ex., durante mais de 1 semana), deverá ser considerada a descontinuação temporária da linaclotida até o episódio de diarreia ser resolvido e deverá procurar-se aconselhamento médico. Deverão tomar-se precauções adicionais em doentes suscetíveis a perturbações do equilíbrio hídrico e eletrolítico (por ex., idosos, doentes com doenças cardiovasculares (CV), diabetes, hipertensão) e deverá ser considerado o controlo eletrolítico.

Após a utilização de linaclotida, foram relatados casos de perfuração intestinal em doentes com doenças que podem estar associadas à fraqueza localizada ou difusa da parede intestinal. Os doentes devem ser aconselhados a procurarem cuidados médicos imediatos em caso de dores abdominais graves, persistentes ou com agravamento do estado; a linaclotida deve ser descontinuada se estes sintomas ocorrerem.

A linaclotida não foi estudada em doentes com doenças inflamatórias crónicas do trato intestinal, tais como a doença de Crohn e a colite ulcerosa; consequentemente, a utilização de Constella nestes doentes não é recomendada.

#### Doentes idosos

Os dados em doentes idosos são limitados (ver secção 5.1). Devido ao elevado risco de diarreia verificado nos ensaios clínicos (ver secção 4.8), deverá prestar-se especial atenção a estes doentes e a relação benefício-risco deve ser cuidadosa e periodicamente avaliada.

#### População pediátrica

Constella não deve ser utilizado em crianças e adolescentes, uma vez que ainda não foi estudado nesta população. Como se sabe que o recetor GC-C é sobreexpresso nos primeiros tempos de vida, as crianças com menos de 2 anos de idade podem ser particularmente sensíveis aos efeitos da linaclotida.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. A linaclotida raramente é detetável no plasma após a administração das doses clínicas recomendadas e estudos *in vitro* demonstraram que a linaclotida não é um substrato nem um inibidor/indutor do sistema enzimático do citocromo P450 e não interage com um conjunto de transportadores de efluxo e de captação comuns (ver secção 5.2).

Um estudo clínico de interação com alimentos realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que a linaclotida não era detetável no plasma após ingestão de alimentos ou em jejum quando administrada em doses terapêuticas. A administração de Constella após ingestão de alimentos originou fezes mais frequentes e soltas, bem como um maior número de acontecimentos adversos gastrointestinais, do que a administração do medicamento em jejum (ver secção 5.1). A cápsula deve ser administrada 30 minutos antes de uma refeição (ver secção 4.2).

O tratamento concomitante com inibidores da bomba de prótons, laxantes ou anti-inflamatórios não esteróides (AINE) pode aumentar o risco de diarreia.

É necessário tomar precaução quando se administra concomitantemente Constella com estes medicamentos.

Em casos de diarreia grave ou prolongada, a absorção de outros medicamentos orais pode ser afetada. A eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida e recomenda-se a utilização de um método contraceptivo adicional para evitar uma possível falha da contraceção oral (ver a informação de prescrição do contraceptivo oral). A prescrição de medicamentos absorvidos no trato intestinal com um índice terapêutico estreito, como a levotiroxina, deverá ser feita com precaução, uma vez que a sua eficácia pode ser reduzida.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os dados sobre a utilização da linaclotida em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Constella durante a gravidez.

##### Amamentação

Constella é minimamente absorvido após a administração oral. Num estudo sobre amamentação apenas com leite em sete mulheres lactantes que já tomavam linaclotida para fins terapêuticos, nem a linaclotida nem o seu metabolito ativo foram detetados no leite. Consequentemente, não é esperado que a amamentação cause a exposição do lactente à linaclotida e é possível utilizar Constella durante a amamentação.

Não foram estudados os efeitos da linaclotida ou do seu metabolito na produção de leite em mulheres lactantes.

##### Fertilidade

Os estudos em animais indicam que não existe qualquer efeito na fertilidade dos machos e das fêmeas.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Constella sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Linaclotida foi administrada por via oral a 1.166 doentes com SII-O em estudos clínicos controlados. Destes, 892 doentes foram tratados com linaclotida na dose recomendada de 290 microgramas por dia. A exposição total no plano de desenvolvimento clínico excedeu os 1.500 doentes-ano. A reação adversa mais frequentemente notificada associada à terapêutica com Constella foi a diarreia, com intensidade predominantemente ligeira a moderada, tendo ocorrido em menos de 20% dos doentes. Em casos raros e mais graves, tal pode – como consequência – conduzir à ocorrência de desidratação, hipocalcemia, diminuição do bicarbonato no sangue, tonturas e hipotensão ortostática.

Outras reações adversas frequentes (>1%) foram dor abdominal, distensão abdominal e flatulência.

##### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas seguintes foram notificadas em estudos clínicos com a dose recomendada de 290 microgramas por dia, com frequências correspondentes a: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

<b>MedDRA Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Desconhecidas</b>
Infeções e		Gastroenterite			

infestações		viral			
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hipocalemia Desidratação Diminuição do apetite		
Doenças do sistema nervoso		Tonturas			
Vasculopatias			Hipotensão ortostática		
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Dor abdominal Flatulência Distensão abdominal	Incontinência fecal Necessidade urgente de defecar Hemorragia digestiva baixa, incluindo hemorragia hemorroidal e hemorragia retal Náuseas Vômitos	Perfuração gastrointestinal	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Urticária		Erupção cutânea
Exames complementares de diagnóstico				Bicarbonato de sódio diminuído no sangue	

#### Descrição das reações adversas selecionadas

A diarreia é a reação adversa mais frequente e é consistente com a ação farmacológica da substância ativa. Nos estudos clínicos, 2% dos doentes tratados tiveram diarreia grave e 5% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a diarreia.

A maioria dos casos de diarreia notificados foi de intensidade ligeira (43%) a moderada (47%); 2% dos doentes tratados tiveram episódios de diarreia grave. Aproximadamente metade dos episódios de diarreia tiveram início na primeira semana de tratamento.

Em aproximadamente um terço dos doentes a diarreia desapareceu em sete dias; no entanto, 80 doentes (50%) apresentaram diarreia com uma duração superior a 28 dias (representando 9,9% de todos os doentes tratados com linaclotida).

Nos estudos clínicos, 5% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a diarreia. Nos doentes em que a diarreia conduziu à descontinuação do tratamento, esta situação ficou resolvida alguns dias após a descontinuação do tratamento.

Os doentes idosos (>65 anos de idade), hipertensos e diabéticos notificaram diarreia mais frequentemente, em comparação com a população de SII-O global incluída nos ensaios clínicos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem pode causar sintomas resultantes do exagero dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos do medicamento, principalmente a diarreia. Num estudo realizado em voluntários saudáveis que receberam uma dose única de 2.897 microgramas (até 10 vezes a dose terapêutica recomendada), o perfil de segurança nestes doentes foi consistente com o perfil de segurança da população global, tendo a diarreia sido o acontecimento adverso notificado com maior frequência.

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas medidas de apoio, conforme necessário.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para a obstipação, outros medicamentos para a obstipação, Código ATC: A06AX04

#### Mecanismo de ação

A linaclotida é um agonista do recetor da guanilato ciclase-C (GC-C) com atividade analgésica visceral e secretora.

A linaclotida é um péptido sintético composto por 14 aminoácidos estruturalmente relacionado com a família dos péptidos de guanilina endógenos. A linaclotida e o seu metabolito ativo ligam-se ao recetor GC-C, na superfície luminal do epitélio intestinal. Através da sua ação no GC-C, a linaclotida tem demonstrado reduzir a dor visceral e aumentar o trânsito GI em modelos animais e aumentar o trânsito do cólon nos seres humanos. A ativação do GC-C resulta num aumento das concentrações de guanosina-monofosfato cíclico (cGMP), quer extracelular quer intracelularmente. O cGMP extracelular diminui a atividade da fibra nociceptiva, resultando na redução da dor visceral em modelos animais. O cGMP intracelular causa a secreção de cloreto e bicarbonato para o lúmen intestinal, através da ativação do regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), o que resulta no aumento do fluido intestinal e na aceleração do trânsito.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo cruzado de interação com alimentos, 18 indivíduos saudáveis receberam 290 microgramas de Constella durante 7 dias, em jejum e após as refeições. A administração de Constella imediatamente após um pequeno-almoço rico em gorduras resultou em fezes mais frequentes e soltas, bem como num maior número de efeitos adversos gastrointestinais, comparativamente com a administração em jejum.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da linaclotida foi estabelecida em dois estudos clínicos de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com SII-O. Num dos estudos clínicos (estudo 1), 802 doentes foram tratados com 290 microgramas de Constella ou placebo uma vez por dia, durante 26 semanas. No segundo estudo clínico (estudo 2), 800 doentes foram tratados durante 12 semanas e, em seguida, novamente aleatorizados para um período de tratamento adicional de 4 semanas. Durante o período basal de pré-tratamento de 2 semanas, os doentes apresentaram uma pontuação média de dor abdominal de 5,6 (escala de 0-10) com 2,2% de dias sem dor abdominal, uma pontuação média de distensão abdominal de 6,6 (escala de 0-10) e uma média de 1,8 defecações espontâneas (DE)/semana.

As características da população de doentes que participaram nos ensaios clínicos de fase 3 foram as seguintes: idade média de 43,9 anos [intervalo 18-87 anos com 5,3%  $\geq$ 65 anos de idade], 90,1% de mulheres. Todos os doentes satisfizeram os critérios Roma II para a SII-O e tinham de relatar uma pontuação média de dor abdominal  $\geq$ 3 numa escala de avaliação numérica de 0 a 10 pontos (critérios que correspondem a uma população com SII moderada a grave),  $<$ 3 defecações espontâneas completas e  $\leq$ 5 DE por semana durante um período basal de 2 semanas.

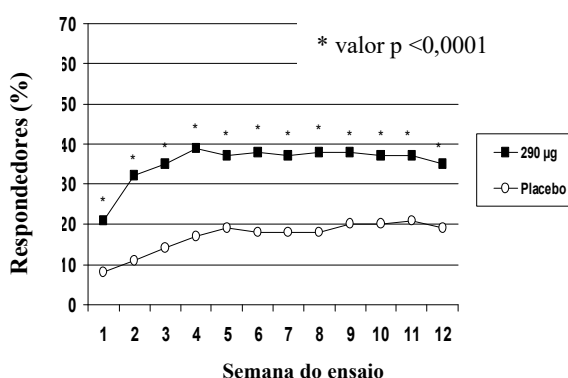
Os objetivos co-primários em ambos os estudos clínicos foram a taxa de respondedores do grau de alívio da SII às 12 semanas e a taxa de respondedores de dor/desconforto abdominal às 12 semanas. Um respondedor do grau de alívio da SII consistia num doente que se sentisse consideravelmente ou completamente aliviado durante, pelo menos, 50% do período de tratamento; um respondedor de dor/desconforto abdominal consistia num doente que tivesse uma melhoria igual ou superior a 30% durante, pelo menos, 50% do período de tratamento.

No que concerne os dados às 12 semanas, o estudo 1 demonstra que 39% dos doentes tratados com linaclotida, em comparação com 17% dos doentes tratados com placebo apresentaram uma resposta ao grau de alívio da SII ( $p < 0,0001$ ) e 54% dos doentes tratados com linaclotida, em comparação com 39% dos doentes tratados com placebo, apresentaram uma resposta à dor/desconforto abdominal ( $p < 0,0001$ ). O Estudo 2 demonstra que 37% dos doentes tratados com linaclotida, em comparação com 19% dos doentes tratados com placebo apresentaram uma resposta ao grau de alívio da SII ( $p < 0,0001$ ) e 55% dos doentes tratados com linaclotida, em comparação com 42% dos doentes tratados com placebo, apresentaram uma resposta à dor/desconforto abdominal ( $p = 0,0002$ ).

No que concerne os dados às 26 semanas, o estudo 1 demonstra que 37% e 54% dos doentes tratados com linaclotida, em comparação com 17% e 36% dos doentes tratados com placebo, apresentaram uma resposta ao grau de alívio da SII ( $p < 0,0001$ ) e à dor/desconforto abdominal ( $p < 0,0001$ ) respetivamente.

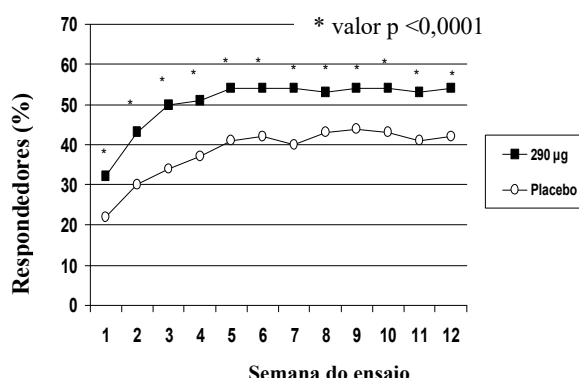
Em ambos os estudos, estas melhorias foram observadas na semana 1 e mantidas durante a totalidade dos períodos de tratamento (Figuras 1 e 2). A linaclotida demonstrou não causar efeito *rebound* nos casos em que o tratamento foi interrompido após 3 meses de tratamento contínuo.

**Fig. 1 Respondedores do grau de alívio da SII**



Pool de Estudos clínicos de eficácia de fase III (Estudo 1 e 2)  
Abordagem OC (População ITT)

**Fig. 2 Respondedores de dor/desconforto abdominal**



Pool de Estudos clínicos de eficácia de fase III (Estudo 1 e 2)  
Abordagem OC (População ITT)

Outros sinais e sintomas da SII-O, incluindo distensão abdominal, frequência de defecação espontânea completa (DEC), esforço, consistência das fezes, apresentaram melhorias nos doentes tratados com linaclotida vs. placebo ( $p < 0,0001$ ), conforme apresentado na tabela seguinte. Estes efeitos foram atingidos na semana 1 e mantidos durante a totalidade dos períodos de tratamento.

**Efeito de linaclotida nos sintomas da SII-O durante as primeiras 12 semanas de tratamento numa pool de estudos clínicos de eficácia de fase 3 (Estudos 1 e 2).**

Principais parâmetros de eficácia secundários	Placebo (N =797)			Linaclotida (N =805)			Diferença média MQ
	Período basal Média	12 - semanas Média	Alteração desde o período basal Média	Período basal Média	12 - semanas Média	Alteração desde o período basal Média	
Distensão abdominal (11 pontos EAN)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
DEC/semana	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Consistência das fezes (Pontuação EBFF)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Esforço (escala ordinal de 5 pontos)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

\*p<0,0001, linaclotida vs. placebo. MQ: Mínimos quadrados

DEC: Defecação espontânea completa

O tratamento com linaclotida também resultou em melhorias significativas na avaliação da Qualidade de Vida validada e específica da doença (QV-SII; p<0,0001) e EuroQoL (p = 0,001). Foi obtida uma resposta clinicamente significativa na totalidade dos QV-SII (diferença >14 pontos) em 54% dos doentes tratados com linaclotida vs. 39% dos doentes tratados com placebo.

#### *População pediátrica*

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos clínicos com Constella na obstipação funcional em um ou mais subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

No geral, a linaclotida é minimamente detetável no plasma após administração de doses orais terapêuticas e, conseqüentemente, os parâmetros farmacocinéticos padrão não podem ser calculados.

Após a administração de doses únicas de, até, 966 microgramas e de doses múltiplas de, até, 290 microgramas de linaclotida, não foram observados níveis plasmáticos detetáveis do composto original ou do metabolito ativo (des-tirosina). Quando foram administradas 2897 microgramas no dia 8, após um período de 7 dias de toma de 290 microgramas/dia, a linaclotida foi detetável em apenas 2 dos 18 indivíduos em concentrações imediatamente acima do limite inferior de quantificação de 0,2 ng/ml (as concentrações variaram entre 0,212 e 0,735 ng/ml). Nos dois estudos principais de fase 3, nos quais os doentes receberam doses de 290 microgramas de linaclotida uma vez por dia, a linaclotida foi apenas detetada em 2 dos 162 doentes, aproximadamente 2 horas após a dose inicial de linaclotida (as concentrações variaram entre 0,241 ng/ml e 0,239 ng/ml) e em nenhum dos 162 doentes após 4 semanas de tratamento. O metabolito ativo não foi detetado em nenhum dos 162 doentes, em nenhum momento.

### Distribuição

Uma vez que a linaclotida é raramente detetável no plasma após a administração de doses terapêuticas, não foram realizados estudos padrão sobre a sua distribuição. É esperado que a linaclotida seja distribuída de forma insignificante ou não sistêmica.



### Biotransformação

A linaclotida é metabolizada localmente ao nível do trato gastrointestinal para o seu metabolito primário ativo, a des-tirosina. Quer a linaclotida quer o metabolito ativo des-tirosina são reduzidos e proteolisados enzimaticamente ao nível do trato gastrointestinal em péptidos mais pequenos e aminoácidos que ocorrem naturalmente.

A potencial atividade inibidora da linaclotida e do seu metabolito primário ativo MM-419447 nos transportadores de efluxo humanos BCRP, MRP2, MRP3 e MRP4 e nos transportadores de captação humanos OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 e OCTN1 foi investigada *in vitro*. Os resultados deste estudo demonstraram que nenhum dos péptidos é um inibidor dos transportadores de efluxo e captação comuns estudados em concentrações clinicamente relevantes.

O efeito da linaclotida e dos seus metabolitos de inibir as enzimas intestinais (CYP2C9 e CYP3A4) e as enzimas hepáticas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) comuns ou de induzir as enzimas hepáticas (CYP1A2, 2B6 e 3A4/5) foi investigado *in vitro*. Os resultados destes estudos demonstraram que a linaclotida e o metabolito des-tirosina não são inibidores nem indutores do sistema enzimático do citocromo P450.

### Eliminação

Após a administração de uma dose oral única de 2.897 microgramas de linaclotida no dia 8, após um período de 7 dias de toma de 290 microgramas/dia em 18 voluntários saudáveis, aproximadamente 3 a 5% da dose foi recuperada nas fezes, praticamente na sua totalidade como metabolito ativo des-tirosina.

### Idade e sexo

Não foram realizados estudos clínicos para determinar o impacto da idade e do sexo na farmacocinética clínica da linaclotida, uma vez que esta é raramente detetável no plasma. Não é esperado que o sexo tenha impacto na posologia. Para obter informações relacionadas com a idade, consulte as secções 4.2., 4.4. e 4.8.

### Compromisso renal

Constella não foi estudado em doentes com compromisso renal. A linaclotida é raramente detetável no plasma, consequentemente, não é esperado que o compromisso renal afete a depuração do composto original ou do respetivo metabolito.

### Compromisso hepático

Constella não foi estudado em doentes com compromisso hepático. A linaclotida é raramente detetável no plasma e não é metabolizada pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, consequentemente, não é esperado que o compromisso hepático afete o metabolismo ou a depuração do fármaco original ou do respetivo metabolito.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina

Hipromelose 4-6 mPa s – tipo de substituição 2910

Cloreto de cálcio dihidratado

Leucina

#### Invólucro da cápsula

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Polietilenoglicol

#### Tinta da cápsula

Goma-laca

Propilenoglicol

Solução de amônia concentrada

Hidróxido de potássio

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Antes da abertura do frasco com 28, 90 cápsulas e de embalagens múltiplas contendo 112 (4 embalagens de 28) cápsulas: 3 anos.

Antes da abertura do frasco com 10 cápsulas: 2 anos.

Após a primeira abertura: 18 semanas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

O frasco contém uma ou mais embalagens seladas contendo sílica gel para manter as cápsulas secas. Manter as embalagens no frasco.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco branco de polietileno de alta densidade (HDPE) com um selo inviolável e fecho resistente à abertura por crianças, juntamente com uma ou mais embalagens dessecantes contendo sílica gel.

Apresentação: 10, 28, ou 90 cápsulas ou embalagens múltiplas contendo 112 (4 embalagens de 28) cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Alemanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de novembro de 2012  
Data da última renovação: 28 de agosto de 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO** Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR CONTENDO UM FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Constella 290 microgramas cápsulas  
linaclotida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 290 microgramas de linaclotida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.  
10 cápsulas  
28 cápsulas  
90 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 18 semanas.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR CONTENDO 4 FRASCOS CADA UM COM 28 CÁPSULAS (EMBALAGEM MÚLTIPLA) COM “BLUE BOX”**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Constella 290 microgramas cápsulas  
linaclotida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 290 microgramas de linaclotida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.

Embalagem múltipla: 112 (4 embalagens de 28) cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 18 semanas.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/801/005 Embalagem múltipla: 112 (4 embalagens de 28) cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERIOR CONTENDO FRASCOS COM 28 CÁPSULAS (EMBALAGEM MÚLTIPLA)**

**SEM “BLUE BOX”**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Constella 290 microgramas cápsulas  
linaclotida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 290 microgramas de linaclotida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.

28 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 18 semanas.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/801/005 Embalagem múltipla: 112 (4 embalagens de 28) cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

constella 290 mcg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Constella 290 microgramas cápsulas  
linaclotida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 290 microgramas de linaclotida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula.  
10 cápsulas  
28 cápsulas  
90 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 18 semanas.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C.  
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/801/001 10 cápsulas  
EU/1/12/801/002 28 cápsulas  
EU/1/12/801/004 90 cápsulas  
EU/1/12/801/005 Embalagem múltipla: 112 (4 embalagens de 28) cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o doente

### Constella 290 microgramas cápsulas linaclotida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Constella e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Constella
3. Como tomar Constella
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Constella
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Constella e para que é utilizado**

##### **Para que é utilizado Constella**

Constella contém a substância ativa linaclotida. É utilizado para tratar os sintomas da síndrome do intestino irritável moderada a grave (frequentemente designada simplesmente por “SII”) com obstipação (prisão de ventre) em doentes adultos.

A SII é uma doença intestinal frequente. Os principais sintomas da SII com obstipação incluem:

- dor de estômago ou dor de barriga,
- sensação de inchaço,
- fezes pouco frequentes, duras, pequenas ou tipo bolinhas.

Estes sintomas podem variar de pessoa para pessoa.

##### **Como funciona Constella**

Constella atua localmente no seu intestino para o ajudar a sentir menos dor e inchaço e para restaurar o normal funcionamento dos seus intestinos. Não é absorvido pelo organismo, mas liga-se a recetores designados por guanilato ciclase-C existentes na superfície do seu intestino. Ao fixar-se a este recetor, bloqueia a sensação de dor e permite a entrada de líquido do organismo para o intestino, soltando consequentemente as fezes e aumentando o movimento dos intestinos.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Constella**

##### **Não tome Constella**

- se tem alergia à linaclotida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se você ou o seu médico sabem que tem um bloqueio no estômago ou no intestino.

### **Advertências e precauções**

O seu médico prescreveu-lhe este medicamento após excluir outras doenças, sobretudo relacionadas com os seus intestinos, e concluiu que sofre de SII acompanhada de prisão de ventre. Dado que as outras doenças referidas podem apresentar os mesmos sintomas da SII, é importante que informe imediatamente o seu médico acerca de qualquer alteração ou irregularidade dos sintomas.

Se tiver episódios de diarreia graves ou prolongados (passagem de fezes aguadas e frequentes durante 7 dias ou mais), pare de tomar Constella e consulte o seu médico (ver secção 4). Lembre-se de beber muitos líquidos para compensar a perda de água e eletrólitos, como o potássio, devido à diarreia.

Se tiver sintomas graves no estômago, que sejam contínuos ou que se agravem, pare de tomar Constella e contacte imediatamente o seu médico pois estes podem ser sintomas de desenvolvimento de um buraco na parede do intestino (perfuração gastrointestinal). Ver secção 4.

Fale com o seu médico se tiver hemorragias intestinais ou retais.

Tenha especial cuidado se tiver mais de 65 anos, uma vez que existe um risco mais elevado de ter diarreia.

Tenha igualmente especial cuidado se sofrer de diarreia grave ou prolongada e de outra doença, como tensão arterial alta, doença cardíaca e vascular (por exemplo, ataques cardíacos anteriores) ou diabetes.

Fale com o seu médico se sofrer de doenças intestinais inflamatórias como a doença de Crohn ou colite ulcerosa, uma vez que a utilização de Constella nestes doentes não é recomendada.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque a segurança e a eficácia de Constella nesta faixa etária ainda não foram estabelecidas.

### **Outros medicamentos e Constella**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos:

- Alguns medicamentos podem não atuar tão eficazmente se tiver diarreia grave ou prolongada:
  - Contraceptivos orais. Se tiver uma diarreia muito intensa, a pílula contraceptiva pode não atuar adequadamente e recomenda-se a utilização de um método contraceptivo adicional. Consulte as instruções no folheto informativo para o doente da pílula contraceptiva que está a tomar.
  - Medicamentos que necessitam de uma dosagem cuidadosa e exata, como a levotiroxina (uma hormona para tratar a redução da função da glândula da tiroide).
- Alguns medicamentos podem aumentar o risco de diarreia quando administrados com Constella, como:
  - Medicamentos para tratar úlceras no estômago ou a produção excessiva de ácido no estômago designados por inibidores da bomba de prótons.
  - Medicamentos para tratar a dor e a inflamação designados por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).
  - Laxantes.

### **Constella com alimentos**

Constella produz defecações mais frequentes e diarreia (fezes mais soltas) quando tomado com alimentos do que quando tomado com o estômago vazio (ver secção 3).

### **Gravidez e amamentação**

É limitada a informação disponível sobre os efeitos de Constella em mulheres grávidas e a amamentar.

Não tome este medicamento se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, a não ser que lhe seja indicado pelo seu médico.

Num estudo sobre amamentação apenas com leite em sete mulheres lactantes que já tomavam linaclotida para fins terapêuticos, nem a linaclotida nem o seu metabolito ativo foram detetados no leite. Consequentemente, não é esperado que a amamentação cause a exposição do lactente à linaclotida e é possível utilizar Constella durante a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Constella não afetará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **3. Como tomar Constella**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é uma cápsula (isto é, 290 microgramas de linaclotida) por via oral, uma vez por dia. A cápsula deve ser tomada, pelo menos, 30 minutos antes de uma refeição.

Se não observar melhorias nos seus sintomas **após 4 semanas** de tratamento, consulte o seu médico.

#### **Se tomar mais Constella do que deveria**

O efeito mais provável, se tomar mais Constella do que deveria, é a diarreia. Contacte o seu médico ou farmacêutico, se tomar este medicamento mais do que deveria.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Constella**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a próxima dose quando deveria e siga a prescrição normal.

#### **Se parar de tomar Constella**

É preferível conversar sobre a interrupção do tratamento com o seu médico antes de parar de tomar o medicamento. No entanto, o tratamento com Constella pode ser interrompido com segurança a qualquer momento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diarreia

Os episódios de diarreia são normalmente de curta duração; no entanto, se tiver episódios de diarreia graves ou prolongados (passagem de fezes frequentes ou aguadas durante 7 dias ou mais) e se sentir atordoado, tonto ou fraco, pare de tomar Constella e consulte o seu médico.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de estômago ou dor abdominal
- sensação de inchaço
- gases intestinais
- gastroenterite viral
- tonturas

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- falta de controlo da passagem de fezes (incontinência fecal)
- urgência para defecar
- sensação de tontura depois de se levantar rapidamente
- desidratação
- baixo nível de potássio no sangue
- diminuição do apetite
- hemorragia retal
- hemorragia intestinal ou retal, incluindo hemorragia hemorroidal
- náuseas
- vômitos
- pápulas (urticária)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- diminuição do bicarbonato no sangue
- desenvolvimento de um buraco na parede do intestino (perfuração gastrointestinal)

Efeitos secundários com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- erupção cutânea

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Constella**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a abertura do frasco, as cápsulas devem ser utilizadas num prazo de 18 semanas.

Não conservar acima de 30 °C. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

<b>Advertência:</b> O frasco contém uma ou mais embalagens seladas contendo sílica gel para manter as cápsulas secas. Manter as embalagens no frasco. Não engolir.
--

Não utilizar este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração no frasco ou qualquer alteração no aspeto das cápsulas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Constella**

- A substância ativa é a linaclotida. Cada cápsula contém 290 microgramas de linaclotida.

- Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, hipromelose, cloreto de cálcio dihidratado e leucina.

Invólucro da cápsula: óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), gelatina e polietilenoglicol.

Tinta de impressão: goma-laca, propilenoglicol, solução de amónia concentrada, hidróxido de potássio, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro preto (E172).

### **Qual o aspeto de Constella e conteúdo da embalagem**

As cápsulas são opacas de cor branca a esbranquiçada-alaranjada marcadas com “290” a tinta cinzenta.

São embaladas num frasco branco de polietileno de alta densidade (HDPE) com um selo inviolável e fecho com rosca resistente à abertura por crianças, juntamente com uma ou mais embalagens dessecantes contendo sílica gel.

Constella está disponível em embalagens contendo 10, 28 ou 90 cápsulas, ou em embalagens múltiplas contendo 112 cápsulas (4 frascos cada um com 28 cápsulas). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

#### **Nederland**

AbbVie B.V.

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

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 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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.