

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 devem avaliar periodicamente a necessidade de continuação do tratamento. A eficácia de linaclotida foi estabelecida em estudos controlados por placebo em dupla ocultação até 6 meses. Se os doentes não apresentarem melhorias nos sintomas após 4 semanas de tratamento, devem ser reexaminados e o benefício e os riscos da continuação do tratamento devem ser reconsiderados.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ou renal (ver secção 5.2).

Doentes idosos

Em doentes idosos, embora não seja necessário qualquer ajuste posológico, 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 menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Constella não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (ver secção 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 substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com diagnóstico ou suspeita de obstrução gastrointestinal mecânica.

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 possível ocorrência de diarreia e de hemorragia gastrointestinal inferior durante o tratamento. Os doentes devem ser instruídos a informar o seu médico em caso de ocorrência de diarreia grave ou prolongada ou de hemorragia gastrointestinal inferior (ver secção 4.8).

Se ocorrer diarreia grave ou prolongada (p. ex., durante mais de 1 semana), pode ser considerada a descontinuação temporária de linaclotida até o episódio de diarreia ser resolvido e deve ser procurado aconselhamento médico. Devem tomar-se precauções adicionais em doentes propensos a perturbações do equilíbrio hídrico e eletrolítico (p. ex., idosos, doentes com doenças cardiovasculares (CV), diabetes, hipertensão) e deve ser considerado o controlo eletrolítico.

Foram notificados casos de perfuração intestinal, após a utilização de linaclotida, em doentes com doenças que possam estar associadas à fraqueza localizada ou difusa da parede intestinal. Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata em caso de dor abdominais grave, persistente ou com agravamento; linaclotida deve ser descontinuada se estes sintomas ocorrerem.

Linaclotida não foi estudada em doentes com doenças inflamatórias crónicas do trato intestinal, tais como doença de Crohn e 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 maior risco de diarreia observado nos ensaios clínicos (ver secção 4.8), deve ser dada especial atenção a estes doentes e a relação benefício-risco do tratamento deve ser cuidadosa e periodicamente avaliada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

É necessário tomar precaução quando se administra Constella concomitantemente 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 é recomendada a utilização de um método contraceptivo adicional para prevenir uma possível falha da contraceção oral (ver o resumo das

características do medicamento do contraceptivo oral). A prescrição de medicamentos absorvidos no trato intestinal com uma margem terapêutica estreita, como a levotiroxina, deve 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 de 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 de amamentação apenas com leite em sete mulheres lactantes, que já tomavam linaclotida para fins terapêuticos, nem linaclotida nem o seu metabolito ativo foram detetados no leite. Portanto, não é esperado que a amamentação resulte na exposição do lactente à linaclotida e Constella pode ser utilizado durante a amamentação.

Não foram estudados os efeitos de 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 1166 doentes com SII-O em estudos clínicos controlados. Destes doentes, 892 receberam linaclotida na dose recomendada de 290 microgramas por dia. A exposição total no plano de desenvolvimento clínico excedeu os 1500 doentes-ano. A reação adversa mais frequentemente notificada associada à terapêutica com Constella foi a diarreia, predominantemente de intensidade ligeira a moderada, tendo ocorrido em menos de 20% dos doentes. Em casos raros e mais graves, a diarreia pode – como consequência – conduzir à ocorrência de desidratação, hipocalemia, diminuição do bicarbonato no sangue, tonturas e hipotensão ortostática.

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

Tabela de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas em estudos clínicos e com experiência pós-comercialização (Tabela 1) 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas notificadas em estudos clínicos e com experiência pós-comercialização com a dose recomendada de 290 microgramas por dia

| MedDRA Classe de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Raros | Desconhecida |
|--|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------|---------------------|
| Infeções e infestações | | Gastroenterite 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 Urgência em defecar Hemorragia gastrointestinal inferior, incluindo hemorragia hemorroidal e hemorragia retal Náuseas Vômitos | Perfuração gastrointestinal | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | | Urticária | | Erupção cutânea |
| Exames complementares de diagnóstico | | | | Diminuição do bicarbonato de sódio 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 diarreia grave. Aproximadamente metade dos episódios de diarreia teve início na primeira semana de tratamento.

Em aproximadamente um terço dos doentes, a diarreia resolveu-se no prazo de sete dias; no entanto, 80 doentes (50%) tiveram 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, a diarreia resolveu-se alguns dias após a descontinuação do tratamento.

Os doentes idosos (>65 anos de idade), hipertensos e diabéticos notificaram diarreia com maior frequência, em comparação com a população global de SII-O 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 resultar em sintomas decorrentes da exacerbação dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos do medicamento, sobretudo diarreia. Num estudo realizado em voluntários saudáveis que receberam uma dose única de 2897 microgramas (até 10 vezes a dose terapêutica recomendada), o perfil de segurança nestes indivíduos 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 instituídos cuidados de suporte, 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

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

Linaclotida é um péptido sintético composto por 14 aminoácidos estruturalmente relacionado com a família dos péptidos de guanilina endógenos. 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, 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 amolecidas, bem como num maior número de efeitos adversos gastrointestinais, comparativamente com a administração em jejum.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de 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), 804 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 reportar 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.

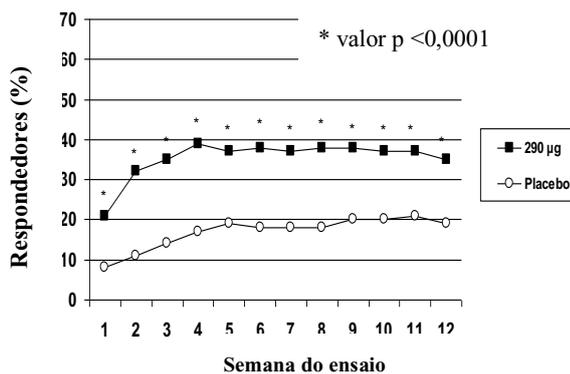
Os objetivos co-primários em ambos os estudos clínicos foram a taxa de respondedores do grau de alívio da SII às 12 semanas e a taxa de respondedores de dor/desconforto abdominal às 12 semanas. Um respondedor do grau de alívio da SII consistia num doente que se sentisse consideravelmente ou completamente 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.

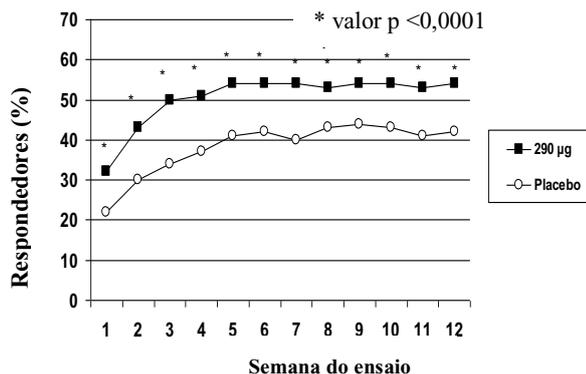
Em ambos os estudos, estas melhorias foram observadas na semana 1 e mantidas durante a totalidade dos períodos de tratamento (Figuras 1 e 2). Linaclotida demonstrou não causar efeito *rebound* nos casos em que o tratamento foi interrompido após 3 meses de tratamento contínuo.

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 apresentação dos resultados dos estudos com Constella em um ou mais subgrupos da população pediátrica na obstipação funcional (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Biotransformação

Linaclotida é metabolizada localmente ao nível do trato gastrointestinal para o seu metabolito primário ativo, a des-tirosina. Quer 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 de 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 de 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 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 2897 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 de 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, ver secções 4.2., 4.4. e 4.8.

Compromisso renal

Constella não foi estudado em doentes com compromisso renal. Linaclotida é raramente detetável no plasma, conseqüentemente, 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. Linaclotida é raramente detetável no plasma e não é metabolizada pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, conseqüentemente, 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 di-hidratado
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 amónia concentrada

Hidróxido de potássio

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro preto (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 (PEAD) com um selo inviolável e tampa resistente à abertura por crianças, juntamente com uma ou mais embalagens dessecantes contendo sílica gel.

Apresentações: 10, 28, ou 90 cápsulas e 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: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

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 (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.
Não engolir o dessecante.

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

EXP
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

Lot

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 DOS 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.

Não engolir o dessecante.

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

EXP

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

Lot

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 DOS 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.

Não engolir o dessecante.

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

EXP

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

Lot

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

RÓTULO DO 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

EXP
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 (como logo)

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

Lot

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 prisão de ventre em doentes adultos.

A SII é um distúrbio comum do intestino. Os principais sintomas da SII com prisão de ventre incluem:

- dor de estômago ou dor abdominal,
- 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 menos inchaço e para restaurar o normal funcionamento dos seus intestinos. Não é absorvido pelo organismo, mas liga-se aos recetores designados por guanilato ciclase-C existentes na superfície do seu intestino. Ao ligar-se a este recetor, bloqueia a sensação de dor e permite a entrada de líquido do organismo para o intestino, amolecendo assim 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 sabe ou se o seu médico souber que tem uma obstrução 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 concluir que sofre de SII com prisão de ventre. Dado que as outras doenças acima referidas podem apresentar os mesmos sintomas da SII, é importante que informe imediatamente o seu médico acerca de qualquer alteração ou irregularidade nos sintomas.

Se tiver diarreia grave ou prolongada (fezes frequentes e aquosas durante 7 dias ou mais), pare de tomar Constella e contacte 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.

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

Tome igualmente especial cuidado se tiver diarreia grave ou prolongada e uma doença adicional, como tensão alta, antecedentes de doença cardíaca e vascular (por exemplo, ataques cardíacos anteriores) ou diabetes.

Fale com o seu médico se sofrer de doenças inflamatórias do intestino como 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 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, tais como:
 - Contracetivos orais. Se tiver uma diarreia muito intensa, a pílula pode não atuar adequadamente e é recomendada a utilização de um método contracetivo adicional. Consulte as instruções no folheto informativo da pílula 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 tiroide).
- Alguns medicamentos podem aumentar o risco de diarreia quando tomados com Constella, tais como:
 - Medicamentos para tratar úlceras no estômago ou a produção excessiva de ácido no estômago designados por inibidores da bomba de protões.
 - Medicamentos para tratar a dor e a inflamação designados por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).
 - Laxantes.

Constella com alimentos

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

Gravidez e amamentação

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

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

Num estudo de amamentação apenas com leite em sete mulheres lactantes, que já tomavam linaclotida para fins terapêuticos, nem linaclotida nem o seu metabolito ativo foram detetados no leite. Portanto, não é esperado que a amamentação resulte na exposição do lactente à linaclotida e Constella pode ser utilizado 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, deve contactar 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 mais do que deveria deste medicamento.

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 no horário habitual 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 indesejáveis possíveis

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

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diarreia

A diarreia é normalmente de curta duração; no entanto, se tiver diarreia grave ou prolongada (fezes frequentes e aquosas durante 7 dias ou mais) e se sentir atordoado, tonto ou a desmaiar, pare de tomar Constella e contacte o seu médico.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- falta de controlo nas fezes (incontinência fecal)
- urgência para evacuar
- 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)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

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

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- erupção cutânea

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a abertura do frasco, as cápsulas devem ser utilizadas no prazo de 18 semanas.

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

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

Não utilize 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 linaclotida. Cada cápsula contém 290 microgramas de linaclotida.
- Os outros componentes são:

Conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, hipromelose, cloreto de cálcio di-hidratado e leucina.

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

Tinta da cápsula: 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 (PEAD) com um selo inviolável e tampa de enroscar 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 e 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
Clonsaugh Business & Technology Park
Dublin 17, D17 E400
Irlanda

Forest Laboratories Ireland Limited
Clonsaugh Business and Technology Park
Clonsaugh
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

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tlf: +45 72 30 20 28

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
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Para ouvir ou ter acesso a uma cópia deste folheto em **Braille, impressão em letras grandes ou áudio**, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.