

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 290 microgram linaclotide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornis

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

Oudere patiënten

Hoewel geen dosisaanpassingen vereist zijn, dient de behandeling voor oudere patiënten zorgvuldig onder toezicht te blijven en regelmatig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van linaclotide bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Constella mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

Constella mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat het nog niet is onderzocht bij deze populatie. Aangezien bekend is dat de GC-C-receptor op jonge leeftijd overexpressie vertoont, kunnen kinderen jonger dan 2 jaar bijzonder gevoelig zijn voor de effecten van linaclotide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Een gelijktijdige behandeling met protonpompremmers, laxeermiddelen of niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kan het risico op diarree verhogen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Aangezien de systemische blootstelling aan linaclotide minimaal is, is uitscheiding in de moedermelk niet waarschijnlijk, hoewel dit niet onderzocht is. Hoewel bij therapeutische doses geen effecten worden verwacht bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen, wordt het gebruik, vanwege het gebrek aan gegevens bij de mens, afgeraden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Tabel met de bijwerkingen

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

MedDRa Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Virale gastro-enteritis		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Buikpijn Winderigheid Opgezette buik	Fecale incontinentie Ontlastingsaandrang	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hypokaliëmie Dehydratie Verminderde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid		
Bloedvataandoeningen			Orthostatische hypotensie	
Onderzoeken				Daling van bicarbonaat in het bloed

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Betreffende de duur van de diarree, werd een duur van meer dan 28 dagen gemeld bij 21 % van de patiënten met diarree; in ongeveer een derde van de gevallen van diarree verdween deze binnen 7 dagen. In klinische onderzoeken staakte 5 % van de patiënten de behandeling vanwege diarree. Bij patiënten die de behandeling moesten stopzetten wegens diarree, verdween deze een paar dagen na stopzetting van de behandeling.

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Linaclotide is een guanylaatcyclase-C-receptoragonist (GC-C-receptoragonist) met viscerale analgetische en secretorische werking.

Linaclotide is een uit 14 aminozuren bestaande synthetische peptide die structureel verwant is aan de endogene guanyline peptidengroep. Zowel linaclotide als de actieve metaboliet ervan binden zich aan

de GC-C-receptor, op het lumenale oppervlak van het darmepitheel. Door zijn werking op de GC-C blijkt linaclotide in diermodellen viscerale pijn te doen verminderen en de gastro-intestinale transit te verhogen en bij de mens de colontransit te verhogen. De activering van GC-C leidt tot verhoogde concentraties van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), zowel extracellulair als intracellulair. Extracellulair cGMP doet de pijnvezelactiviteit dalen, wat in diermodellen tot verminderde viscerale pijn leidde. Intracellulair cGMP veroorzaakt afscheiding van chloride en bicarbonaat in het intestinale lumen, door activering van de cystische fibrose transmembraan geleidingsregulator (CFTR), wat tot een toename in intestinaal vocht en een versnelde transit leidt.

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van linaclotide werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met IBS-C. In één klinisch onderzoek (onderzoek 1) werden 802 patiënten gedurende 26 weken behandeld met Constella 290 microgram of placebo eenmaal daags. In het tweede klinische onderzoek (onderzoek 2) werden 800 patiënten behandeld gedurende 12 weken en daarna opnieuw gerandomiseerd voor een bijkomende behandelingsperiode van 4 weken. Tijdens de twee weken durende baselineperiode vóór de behandeling hadden de patiënten een gemiddelde buikpijnscore van 5,6 (schaal 0-10) met 2,2 % buikpijnvrije dagen, een gemiddelde opgezette buik-score van 6,6 (schaal 0-10) en een gemiddelde van 1,8 spontane ontlastingen (SBM, spontaneous bowel movements) per week.

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

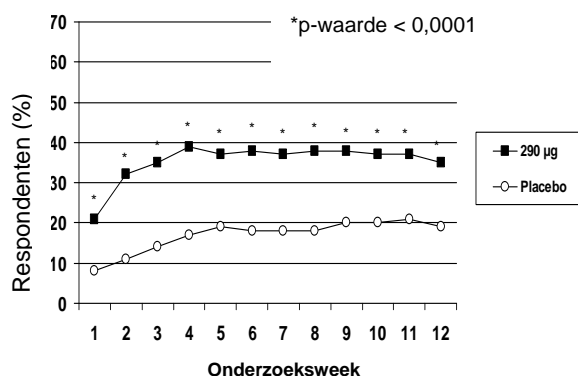
De co-primaire eindpunten in beide klinische onderzoeken waren het percentage respondenten met een graad van verlichting van IBS na 12 weken en het percentage respondenten met buikpijn/ongemak na 12 weken. Een respondent met een graad van verlichting van IBS was een patiënt die aanzienlijke of volledige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

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

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

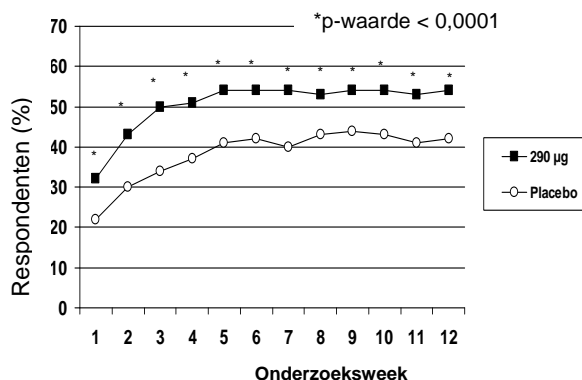
In beide onderzoeken werden deze verbeteringen waargenomen na week 1 en hielden ze aan voor de volledige behandelingsperioden (afbeelding 1 en 2). Linaclotide bleek geen reboundeffect te veroorzaken wanneer de behandeling werd gestopt na 3 maanden ononderbroken behandeling.

Afb. 1 Responsgraad van verlichting van IBS



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

Afb. 2 Respons buikpijn/ongemak



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

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

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

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

* $p < 0,0001$, linaclotide vs. placebo. LS: Least Square (Kleinste kwadraat)
CSBM: Complete Spontaneous Bowel Movement (Volledige spontane ontlasting)

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

Linaclotide wordt lokaal gemetaboliseerd binnen het maag-darmstelsel tot zijn actieve primaire metabool, destyrosine. Zowel linaclotide als de actieve metabool destyrosine worden verlaagd en enzymatisch gepeptoliseerd binnen het maag-darmstelsel naar kleinere peptiden en van nature voorkomende aminozuren.

De mogelijke remmende werking van linaclotide en van zijn actieve primaire metabool, MM-419447, op de humane uitstroomtransporteiwitten BCRP, MRP2, MRP3 en MRP4 en de humane opnametransporteiwitten OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 en OCTN1 werd *in vitro* onderzocht. De resultaten van dit onderzoek hebben aangetoond dat geen van beide peptiden een remmer is van de vaak voorkomende uitstroom- en opnametransporteiwitten onderzocht in klinisch relevante concentraties.

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

Eliminatie

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

Leeftijd en geslacht

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Calciumchloridedihydraat
Leucine

Omhulsel van de capsule

Titaniumdioxide (E171)
Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Inkt van de capsule

Schellak
Propyleenglycol
Geconcentreerde ammoniakoplossing
Kaliumhydroxide
Titaniumdioxide (E171)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles: 2 jaar.

Na het openen van de fles, moeten de capsules binnen 18 weken worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten: 10, 28, 60 en 90 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spanje

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

ANNEX II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.L.

Ctra. Nacional II, Km. 593

08740 Sant Andreu de la Barca

Barcelona

Spanje

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomangementssystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

PSUR's

De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient de standaard vereisten te volgen totdat het CHMP hierover anders beslist.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **VERPLICHTING VOOR DE UITVOERING VAN VOORWAARDEN NA TOEKENNING VAN DE VERGUNNING**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules
Linaclotide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere capsule bevat 290 microgram linaclotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.

10 capsules

28 capsules

60 capsules

90 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening van de fles moeten de capsules binnen 18 weken worden gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spanje

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

EU/0/00/000/001 10 capsules
EU/0/00/000/002 28 capsules
EU/0/00/000/003 60 capsules
EU/0/00/000/004 90 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

constella 290 mcg

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Constella 290 microgram harde capsules
Linaclotide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere capsule bevat 290 microgram linaclotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.

10 capsules

28 capsules

60 capsules

90 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spanje

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

EU/0/00/000/001 10 capsules
EU/0/00/000/002 28 capsules
EU/0/00/000/003 60 capsules
EU/0/00/000/004 90 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Constella 290 microgram harde capsules Linaclotide

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

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

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

Deze symptomen kunnen van persoon tot persoon verschillen.

Hoe werkt Constella?

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- Als u of uw arts weet dat u een blokkade hebt in uw maag of darmen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

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

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

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

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

Waarop moet u letten met eten?

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u borstvoeding geeft, mag u Constella niet gebruiken, tenzij uw arts u dit aangeraden heeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

De gebruikelijke dosering is één capsule eenmaal daags. De capsule moet ten minste 30 minuten vóór een maaltijd worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen)

- Diarree

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

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij 1 op 10 personen voorkomen)

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

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij 1 op 100 personen voorkomen)

- Verlies van controle over de ontlasting (fecale incontinentie)
- Aandrang tot het lozen van ontlasting
- Een licht gevoel in het hoofd bij snel overeind komen
- Uitdroging (dehydratie)
- Lage kaliumspiegel in uw bloed
- Verminderde eetlust

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij 1 op 1000 personen voorkomen)

- Daling van de concentratie bicarbonaat in uw bloed

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na opening van de fles, moeten de capsules binnen 18 weken worden gebruikt.

Bewaren beneden 30 °C. Houd de fles goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is linaclotide. Elke capsule bevat 290 microgram linaclotide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, hypromellose, calciumchloridedihydraat en leucine.

Omhulsel van de capsule: rood ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en gelatine.

Inkt van de capsule: schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammoniakoplossing, kaliumhydroxide, titaniumdioxide (E171) en zwart ijzeroxide (E172).

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

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

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

Elke fles bevat 10, 28, 60 of 90 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spanje
Tel.: +34 93 291 30 00

Fabrikant

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.L.
Ctra. Nacional II, Km. 593,
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Spanje

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

België/Belgique/Belgien

Almirall N.V.
Medialaan 32 B 4
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 257 26 63

Luxembourg/Luxemburg

Almirall N.V.
Medialaan 32 B 4
B-1800 Vilvoorde
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 257 26 63

България

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Испания
Тел.: +34 93 291 30 00

Magyarország

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spanyolország
Tel.: +34 93 291 30 00

Česká republika

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Španělsko
Tel: +34 93 291 30 00

Malta

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spanja
Tel: +34 93 291 30 00

Danmark

Almirall ApS
Strandvejen 102 B
DK-2900 Hellerup
Tlf: +45 70 25 75 75

Nederland

Almirall B.V.
Papendorpseweg 53-59
NL-3528 BJ Utrecht
Tel: +31 (0)30 79 91 11 55

Deutschland

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
D-21465 Reinbek
Tel.: +49 (040) 72704-0

Eesti

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Hispaania
Tel: +34 93 291 30 00

Ελλάδα

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Ισπανία
Τηλ: +34 93 291 30 00

España

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Tel: +34 93 291 30 00

France

Almirall SAS
1, boulevard Victor
F-75015 Paris
Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

Ireland

Almirall Limited
1 The Square, Stockley Park
Uxbridge, UB11 1TD-UK
United Kingdom
Tel: +44 (0) 800 0087399

Ísland

Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA
Via Messina 38, Torre C
I-20154 Milano
Tel.: +39 02 346181

Κύπρος

Almirall, S.A.

Norge

Almirall ApS
Strandvejen 102 B
DK-2900 Hellerup
Danmark
Tlf: +45 70 25 75 75

Österreich

Almirall GmbH
Breitenfurter Straße 113
1120 Wien
Tel.: +43 (0)1/595 39 60

Polska

Almirall SP.z.o.o.
ul Pileckiego 63
PL-02-781 Warszawa
Tel.: +48 22 330 02 57
Fax: +48 22 313 01 57

Portugal

Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua do Central Park, Edifício 3, nº 6, 4º B
P-2795-242 Linda a Velha
Tel.: +351 21 415 57 50

România

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spania
Tel: +34 93 291 30 00

Slovenija

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Hiszpania
Tel: +34 93 291 30 00

Slovenská republika

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Španielsko
Tel: +34 93 291 30 00

Suomi/Finland

Almirall ApS
Strandvejen 102 B
DK-2900 Hellerup
Tanska
Puh/Tel: +45 70 25 75 75

Sverige

Almirall ApS

Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Ισπανία
Τηλ: +34 93 291 30 00

Latvija

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spānija
Tel: +34 93 291 30 00

Lietuva

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Ispanija
Tel: +34 93 291 30 00

Strandvejen 102 B
DK-2900 Hellerup
Danmark
Tel: +45 70 25 75 75

United Kingdom

Almirall Limited
1 The Square, Stockley Park
Uxbridge, UB11 1TD-UK
Tel: +44 (0) 800 0087399

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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