

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Constella 290 microgrammes, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 290 microgrammes de linaclotide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule opaque blanc à blanc cassé/orange (18 mm x 6,35 mm) avec l'inscription « 290 » marquée à l'encre grise.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Constella est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à une constipation (SII-C).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est d'une gélule (290 microgrammes) une fois par jour.

Les médecins doivent régulièrement évaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'efficacité du linaclotide a été démontrée au cours d'études en double aveugle contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 6 mois. Si les patients n'ont pas présenté d'amélioration de leurs symptômes après 4 semaines de traitement, ils doivent être examinés de nouveau, et le bénéfice et les risques de poursuivre le traitement doivent être réévalués.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Bien qu'aucun ajustement de la posologie ne soit requis chez les patients âgés, le traitement doit être étroitement surveillé et régulièrement réévalué (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Constella chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Constella ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale. La gélule doit être prise au moins 30 minutes avant un repas (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Constella ne peut être administré qu'après exclusion de maladies organiques et établissement d'un diagnostic de SII-C modéré à sévère (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être avertis de la possibilité de survenue de diarrhée et de saignements gastro-intestinaux inférieurs au cours du traitement. Il doit leur être recommandé d'informer leur médecin si une diarrhée sévère ou prolongée ou des saignements gastro-intestinaux inférieurs surviennent (voir rubrique 4.8).

Si une diarrhée sévère ou prolongée (plus d'une semaine) survient, un avis médical doit être sollicité, et une interruption temporaire du linaclotide peut s'avérer être nécessaire jusqu'à la résolution de l'épisode diarrhéique. Une attention particulière doit être portée aux patients sujets à un déséquilibre électrolytique ou hydrique (ex : patient âgés, maladie cardiovasculaire, diabète, hypertension artérielle), et un contrôle des électrolytes doit être envisagé.

Des cas de perforation intestinale ont été signalés après l'utilisation de linaclotide chez des patients ayant des troubles pouvant être associés à une atteinte localisée ou diffuse de la paroi intestinale. Les patients doivent être informés qu'il convient de consulter immédiatement un médecin en cas de douleur abdominale sévère, persistante ou aggravée ; le traitement par linaclotide doit être interrompu en cas d'apparition de ces symptômes.

Le linaclotide n'a pas été étudié chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), telle que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique ; en conséquence, l'utilisation de Constella n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients âgés

Les données chez les patients âgés sont limitées (voir rubrique 5.1). En raison du risque accru de diarrhée observé au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.8), une attention particulière doit être apportée à ces patients, et le rapport bénéfice/risque du traitement doit être clairement et régulièrement évalué.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le linaclotide est rarement détectable dans le plasma après administration des doses cliniques recommandées, et les études *in vitro* ont montré que le linaclotide n'était ni un substrat ni un inhibiteur/inducteur du cytochrome P450, et qu'il n'interagissait pas avec les transporteurs courants d'efflux et d'influx (voir rubrique 5.2).

Une étude clinique portant sur l'interaction avec l'alimentation chez des sujets sains a montré que le linaclotide administré aux doses thérapeutiques n'était pas détectable dans le plasma, que ce soit à jeun ou après un repas. La prise de Constella au cours d'un repas entraîne la survenue de selles plus fréquentes et plus molles ainsi qu'un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux que lorsqu'il est administré à jeun (voir rubrique 5.1). La gélule doit être prise 30 minutes avant un repas (voir rubrique 4.2).

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la pompe à protons, des laxatifs ou des AINS peut augmenter le risque de diarrhée. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Constella avec ces médicaments.

En cas de diarrhée sévère ou prolongée, l'absorption d'autres médicaments pris par voie orale peut être affectée. L'efficacité des contraceptifs oraux peut être diminuée, et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée pour prévenir l'échec possible de la contraception orale (se reporter aux informations posologiques du contraceptif oral). L'association avec des médicaments absorbés dans le tractus intestinal à faible index thérapeutique tels que la lévothyroxine, devra être prudente car leur efficacité peut être diminuée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de linaclotide pendant la grossesse sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Constella pendant la grossesse.

Allaitement

Constella est très peu absorbé après administration par voie orale. Dans une étude portant exclusivement sur l'allaitement, menée auprès de sept femmes allaitantes qui étaient déjà traitées médicalement par linaclotide, ni le linaclotide ni son métabolite actif n'ont été détectés dans le lait. En conséquence, il n'est pas attendu que l'allaitement expose le nourrisson au linaclotide et Constella peut être utilisé pendant l'allaitement.

Les effets du linaclotide ou de son métabolite sur la production de lait chez les femmes allaitantes n'ont pas été étudiés.

Fertilité

Les études chez l'animal indiquent qu'il n'y a aucun effet sur la fécondité chez le mâle et chez la femelle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Constella n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le linaclotide a été administré par voie orale à 1 166 patients atteints du SII-C au cours d'études cliniques contrôlées. Parmi ces patients, 892 patients ont reçu le linaclotide à la dose recommandée de 290 microgrammes par jour. L'exposition totale au cours du plan de développement clinique a dépassé 1 500 patients par an. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté associé au traitement par Constella a été la diarrhée, principalement d'intensité légère à modérée, survenue chez moins de 20 % des patients. Dans des cas rares et plus sévères, ceci peut entraîner une déshydratation, une hypokaliémie, une diminution des bicarbonates sanguins, des vertiges et une hypotension orthostatique.

Les autres effets indésirables fréquents (> 1 %) ont été des douleurs abdominales, une distension abdominale et des flatulences.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre d'études cliniques et post-commercialisation (Tableau 1), à la dose recommandée de 290 microgrammes par jour, avec des fréquences correspondant à : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$), très rare ($< 1/10 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables signalés dans le cadre d'études cliniques et post-commercialisation à la dose recommandée de 290 microgrammes par jour

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Gastroentérite virale			
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypokaliémie Déshydratation Diminution de l'appétit		
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses			
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Douleurs abdominales Flatulences Distension abdominale	Incontinence fécale Selles impérieuses Hémorragie gastro-intestinale inférieure, notamment hémorragie hémorroïdaire et rectale Nausées Vomissements	Perforation gastro-intestinale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire		Éruption cutanée
Investigations				Bicarbonates sanguins diminués	

Description de l'effet indésirable le plus fréquent

La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent, et s'explique par l'action pharmacologique de la substance active. Lors des études cliniques, 2 % des patients traités ont présenté des diarrhées sévères et 5 % des patients ont arrêté le traitement pour diarrhées.

La majorité des cas de diarrhée signalés étaient d'intensité légère (43 %) à modérée (47 %) ; 2 % des patients traités ont présenté des diarrhées sévères. Environ la moitié des épisodes de diarrhée ont débuté pendant la première semaine de traitement.

Chez environ un tiers des patients, la diarrhée a disparu en 7 jours. Cependant, 80 patients (50 %) ont eu une diarrhée d'une durée de plus de 28 jours (ce qui représente 9,9 % de la totalité des patients traités par le linaclotide).

Lors des études cliniques, 5% des patients ont interrompu le traitement pour diarrhée. Chez ces patients, la diarrhée s'est résolue quelques jours après l'interruption du traitement.

Les patients âgés (> 65 ans), les patients hypertendus et les patients diabétiques ont signalé la survenue de diarrhée plus fréquemment par rapport à la population SII-C totale incluse dans les études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 BRUXELLES, Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du médicament, en l'occurrence la diarrhée. Dans une étude conduite chez des volontaires sains recevant une dose unique de 2 897 microgrammes (jusqu'à 10 fois la dose thérapeutique recommandée), le profil de sécurité du linaclotide chez ces sujets était en adéquation avec celui de la population globale, la diarrhée étant l'effet indésirable le plus fréquemment signalé.

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique, et des mesures d'accompagnement doivent être instaurées si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour la constipation, autres médicaments pour la constipation, Code ATC : A06AX04

Mécanisme d'action

Le linaclotide est un agoniste du récepteur de la guanylate cyclase de type C (GC-C) avec une activité analgésique au niveau viscéral et une activité sécrétoire.

Le linaclotide est un peptide synthétique de 14 acides aminés structurellement lié à la famille du peptide endogène guanyline. Le linaclotide et son métabolite actif se lient tous deux au récepteur GC-C, à la surface luminale de l'épithélium intestinal. Par son action sur le GC-C, le linaclotide a montré une réduction de la douleur viscérale et une augmentation du transit gastro-intestinal dans les modèles animaux et une augmentation du transit colique chez les humains. L'activation du GC-C induit une augmentation des concentrations de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), extracellulaire et intracellulaire. La GMPc extracellulaire diminue l'activité des fibres nociceptives, entraînant une réduction de la douleur viscérale dans les modèles animaux. La GMPc intracellulaire stimule la sécrétion de chlorure et de bicarbonates dans la lumière intestinale, via l'activation du CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), qui entraîne un accroissement du liquide intestinal et une accélération du transit.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude en cross-over d'interaction avec l'alimentation, 18 sujets sains ont reçu 290 microgrammes de Constella pendant 7 jours, à jeun ou pendant un repas. La prise de Constella immédiatement après un petit-déjeuner riche en lipides a entraîné des selles plus fréquentes et plus molles ainsi qu'un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux, par rapport à la prise du médicament à jeun.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du linaclotide a été établie dans deux études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *contre* placebo chez des patients atteints de SII-C. Dans une étude clinique (étude 1), 804 patients ont été traités avec 290 microgrammes de Constella ou un placebo, une fois par jour pendant 26 semaines. Dans la seconde étude clinique (étude 2), 800 patients ont été traités pendant 12 semaines, puis à nouveau randomisés pour une période supplémentaire de 4 semaines. Pendant les 2 semaines précédant le début du traitement, les patients présentaient un score moyen de douleurs abdominales de 5,6 (sur une échelle de 0 à 10), avec 2,2 % de jours sans douleurs abdominales, un score moyen de ballonnement de 6,6 (sur une échelle de 0 à 10), et une moyenne de 1,8 selles spontanées par semaine.

Les caractéristiques de la population de patients inclus dans les essais cliniques de phase III étaient les suivantes : âge moyen de 43,9 ans [entre 18 à 87 ans, avec 5,3 % de patients âgés de 65 ans ou plus], 90,1 % de femmes. Tous les patients répondaient aux critères de Rome II pour le SII-C, et devaient présenter un score de douleurs abdominales ≥ 3 sur une échelle d'évaluation numérique de 0 à 10 points (critère qui correspond à une population atteinte de SII modéré à sévère), < 3 selles spontanées complètes et ≤ 5 selles spontanées par semaine pendant la période initiale de 2 semaines.

Les co-critères principaux d'évaluation des deux études cliniques étaient d'une part, le taux de répondeurs à 12 semaines pour le soulagement des symptômes du SII et d'autre part, le taux de répondeurs à 12 semaines pour le soulagement des douleurs/gènes abdominales. Un répondeur pour le soulagement des symptômes du SII était défini comme un patient considérablement ou totalement soulagé pendant au moins 50 % de la durée du traitement ; un répondeur pour les douleurs/gènes abdominales était un patient qui présentait une amélioration de 30 % ou plus pendant au moins 50 % de la durée du traitement.

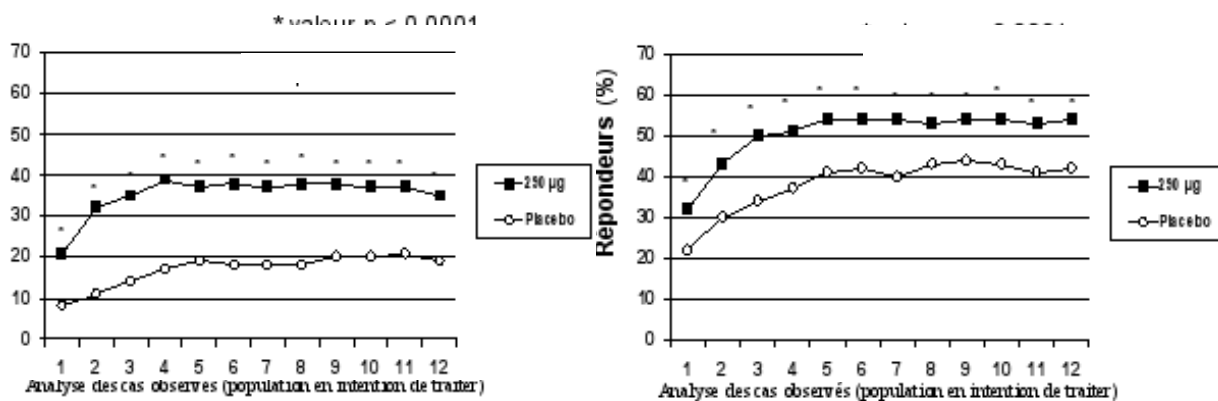
À 12 semaines, l'étude 1 montre que 39 % des patients traités par linaclotide, étaient répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII, versus 17 % des patients sous placebo ($p < 0,0001$), et 54 % des patients traités par linaclotide étaient répondeurs pour le soulagement des douleurs/gènes abdominales versus 39 % des patients sous placebo ($p < 0,0001$). L'étude 2 montre que 37 % des patients traités par linaclotide étaient répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII versus 19 % des patients sous placebo ($p < 0,0001$) et 55 % des patients traités par linaclotide étaient répondeurs pour le soulagement des douleurs/gènes abdominales versus 42 % des patients sous placebo ($p = 0,0002$).

À 26 semaines, l'étude 1 montre que 37 % et 54 % des patients traités par linaclotide versus 17 % et 36 % des patients sous placebo sont répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII ($p < 0,0001$) et pour le soulagement des douleurs/gènes abdominales ($p < 0,0001$), respectivement.

Dans les deux études, ces améliorations ont été observées dès la première semaine et se sont maintenues pendant toute la durée du traitement (Figures 1 et 2). Il a été montré que le linaclotide n'induisait pas d'effet rebond quand le traitement a été interrompu après 3 mois de traitement continu.

Fig. 2 Taux de répondeurs pour la douleur/gène

Fig. 1 Taux de répondeurs pour le soulagement des symptômes du SII



D'autres signes et symptômes du SII-C (y compris les ballonnements, le nombre de selles spontanées complètes, l'effort de poussée, la consistance des selles) ont été améliorés chez les patients traités par linaclotide, par rapport aux patients ayant reçu un placebo ($p < 0,0001$), comme présenté dans le tableau suivant. Ces effets ont été obtenus dès la première semaine et se sont maintenus pendant toute la durée du traitement.

Effet du linaclotide sur les symptômes du SII-C pendant les 12 premières semaines de traitement dans les études regroupées d'efficacité de phase III (études 1 et 2).

Principaux paramètres secondaires d'efficacité	Placebo (N = 797)			Linaclotide (N = 805)			Différence des moyennes des moindres carrés
	État initial Moyenne	12 semaines Moyenne	Change-ment moyen par rapport à l'état initial	État initial Moyenne	12 semaines Moyenne	Change-ment moyen par rapport à l'état initial	
Ballonnement (échelle d'évaluation numérique à 11 points)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
Nombre de selles spontanées complètes /semaine	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Consistance des selles (Score BSFS)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Effort de poussée (échelle ordinale à 5 points)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

* $p < 0,0001$, linaclotide versus placebo.

Le traitement par linaclotide a également entraîné une amélioration significative de la mesure de la qualité de vie (QoL) validée et spécifique de la maladie (IBS-QoL ; $p < 0,0001$) et EuroQoL ($p = 0,001$). Une réponse clinique significative des mesures IBS-QoL (différence > 14 points) a été obtenue chez 54 % des patients traités par linaclotide versus 39 % des patients traités par placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Constella dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la constipation fonctionnelle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

En général, le linaclotide n'est quasiment pas détectable dans le plasma après l'administration de doses thérapeutiques par voie orale, et, par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques standard ne peuvent pas être calculés.

Après des doses uniques allant jusqu'à 966 microgrammes et des doses répétées allant jusqu'à 290 microgrammes de linaclotide, il n'y a pas eu de détection plasmatique de la molécule mère ou du métabolite actif (des-tyrosine). Lorsque 2 897 microgrammes ont été administrés au 8^{ème} jour, après un traitement de 7 jours à raison de 290 microgrammes/jour, le linaclotide était détectable chez seulement 2 des 18 sujets à des concentrations à peine supérieures à la limite inférieure de quantification de 0,2 ng/ml (concentrations variant de 0,212 à 0,735 ng/ml). Dans deux études pivots de phase III dans lesquelles les patients ont reçu 290 microgrammes de linaclotide une fois par jour, le linaclotide a été détecté chez seulement 2 patients sur 162, environ 2 heures après la prise initiale de linaclotide (les concentrations étaient de 0,241 ng/ml à 0,239 ng/ml), et n'a été détecté chez aucun des 162 patients après 4 semaines de traitement. Le métabolite actif n'a été détecté chez aucun des 162 patients, à aucun moment.

Distribution

Étant donné que le linaclotide est rarement détectable dans le plasma après l'administration de doses thérapeutiques, des études de distribution standard n'ont pas été menées. Il est attendu que la distribution du linaclotide soit négligeable ou non systémique.

Biotransformation

Le linaclotide est métabolisé localement dans le tractus gastro-intestinal en son métabolite actif primaire, la des-tyrosine. Le linaclotide et son métabolite actif des-tyrosine sont réduits et protéolysés par des enzymes dans le tractus gastro-intestinal en peptides plus petits et en acides aminés. L'activité inhibitrice potentielle du linaclotide et de son métabolite actif primaire MM-419447 sur les transporteurs d'efflux humains BCRP, MRP2, MRP3 et MRP4 et sur les transporteurs d'influx humains OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 et OCTN1 a été évaluée *in vitro*. Les résultats de cette étude ont montré qu'aucun des peptides n'est un inhibiteur courant des transporteurs d'efflux ou d'influx étudiés à des concentrations cliniquement pertinentes.

L'effet du linaclotide et de ses métabolites en termes d'inhibition des enzymes intestinales courantes (CYP2C9 et CYP3A4) et des enzymes hépatiques (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) ou d'induction des enzymes hépatiques (CYP1A2, 2B6, et 3A4/5) a été évalué *in vitro*. Les résultats de ces études ont montré que le linaclotide et son métabolite des-tyrosine n'étaient ni des inhibiteurs, ni des inducteurs du système enzymatique cytochrome P450.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale unique de 2 897 microgrammes de linaclotide au 8^{ème} jour, faisant suite à un traitement de 7 jours à raison de 290 microgrammes/jour chez 18 volontaires sains, environ 3 à 5 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, quasiment entièrement sous la forme du métabolite actif des-tyrosine.

Âge et sexe

Il n'a pas été mené d'études cliniques visant à déterminer l'impact de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique clinique du linaclotide, du fait qu'il est rarement détectable dans le plasma. Il n'est pas attendu que le sexe ait un impact sur la posologie. Pour des informations relatives à l'âge, voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8.

Insuffisance rénale

Constella n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le linaclotide est rarement détectable dans le plasma, en conséquence, il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale affecte la clairance de la molécule mère ou de son métabolite.

Insuffisance hépatique

Constella n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Le linaclotide est rarement détectable dans le plasma et n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, en conséquence, il n'est pas attendu qu'une insuffisance hépatique affecte le métabolisme ou la clairance de la molécule mère ou de son métabolite.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Hypermellose 4-6 mPa.s – type de substitution 2910
Chlorure de calcium dihydraté
Leucine

Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Polyéthylène glycol

Encre de la gélule

Gomme laque
Propylène Glycol
Solution concentrée d'ammoniaque
Hydroxyde de potassium
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert de 28, 90 gélules et conditionnement groupé de 112 (4 flacons de 28) gélules : 3 ans.
Flacon non ouvert de 10 gélules : 2 ans.
Après première ouverture : 18 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Le flacon contient une ou plusieurs cartouches dessiccantes scellées contenant du gel de silice afin de conserver les gélules sèches. Conservez les cartouches dans le flacon.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité (PEHD) comportant une fermeture de sécurité enfants et à témoin d'effraction, ainsi qu'une ou plusieurs cartouches dessiccantes (gel de silice).

Présentations : 10, 28 ou 90 gélules et conditionnement groupé de 112 gélules (4 boîtes de 28 gélules).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 novembre 2012
Date du dernier renouvellement : 28 août 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>.