

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Constella 290 míkrogramma hylki, hörð.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

Hvítt eða beinhvítt og appelsínugult, ógegnsett hylki (18 mm x 6,35 mm), merkt „290“ með gráu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Constella er ætlað til einkenameðferðar á miðlungs til svæsinni iðraólgu með hægðatregðu (irritable bowel syndrome with constipation - IBS-C) hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er eitt hylki (290 míkrogrömm) einu sinni á sólarhring. Læknar þurfa að endurmeta þörf fyrir áframhaldandi meðferð reglulega. Sýnt hefur verið fram á virkni línaklótíðs í allt að 6 mánuði í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Ef sjúklingar hafa ekki fengið bata af einkennum sínum eftir 4 vikna meðferð skal skoða sjúklinginn að nýju og endurmeta gagnsemi og áhættu af áframhaldandi meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarástarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir sjúklingar

Þótt ekki sé þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum, skal fylgjast vandlega með og endurmeta meðferð með reglubundnum hætti (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Constella hjá börnum fram til 18 ára aldurs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfið á ekki að gefa börnum og unglingum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Hylkið á að taka a.m.k. 30 mínútum fyrir máltíð (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir línaklótíði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar þar sem vitneskja eða grunur er um stíflu í meltingarvegi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nota á Constella eftir að vefrænir sjúkdómar hafa verið útilokaðir og greining á miðlungs til svæsinna IBS-C (sjá kafla 5.1) hefur verið staðfest.

Vara skal sjúklinga við mögulegri hættu á niðurgangi og blæðingu í neðri hluta meltingarvegar á meðan á meðferð stendur. Tilkynna á þeim að þeir skuli láta lækinn tafarlaust vita af svæsum eða langvinnum niðurgangi eða blæðingu í neðri hluta meltingarvegar (sjá kafla 4.8).

Komi fram langvinnur (þ.e. varir í meira en 1 viku) eða svæsin niðurgangur skal íhuga að stöðva tímabundið notkun línaklótíðs þar til niðurgangurinn hefur hjaðnað og leita skal ráða hjá læknum. Frekari varúðar skal gætt hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á truflun á vatns- eða saltajafnvægi (t.d. öldruðum, sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma, sykursýki, háþrýsting) og íhuga skal mælingu blóðsalta.

Greint hefur verið frá tilfellum um þarmarof við notkun línaklótíðs hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta tengst staðbundnum eða útbreiddum veikleika í þarmavegg. Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust lækniástoðar ef fram koma miklir, þrálátir eða versnandi kviðverkir; hætta skal notkun línaklótíðs ef þessi einkenni koma fram.

Línaklótíð hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með langvinnar bólgur í meltingarvegi, svo sem Crohnssjúkdóm og sáraristilbólgu og því er ekki mælt með notkun Constella fyrir þá sjúklinga.

Aldraðir sjúklingar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldráða (sjá kafla 5.1). Vegna aukinnar hættu á niðurgangi sem fram kom í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8) skal gæta sérstakrar varúðar varðandi þann sjúklingahóp og meta skal vandlega og reglulega ávinning umfram áhættu af meðferðinni.

Börn

Constella á ekki að gefa börnum og unglíngum þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sjúklingahópi. Þar sem þekkt er að GC-C viðtakinn er yfirtjáður á unga aldri kunna börn yngri en 2 ára að vera sérlega næm fyrir áhrifum línaklótíðs.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Línaklótíð greinist sjaldan í blóðvökva í kjölfar inntöku ráðlags, klíníks skammts og *in vitro* rannsóknir hafa sýnt að línaklótíð er hvorki hvarfefni né hemill/hvati sýtókróm P450 ensímkerfisins og víxlverkar ekki við flokk algengra útflæðis- og upptökuflutningskerfa (sjá kafla 5.2).

Klínísk rannsókn á milliverkun við mat hjá heilbrigðum þátttakendum sýndi að línaklótíð í meðferðarskömmum var hvorki greinanlegt í blóðvökva hjá þeim sem borðuðu, né föstuðu. Hjá þeim sem tóku Constella með mat voru hægðir tíðari og lausari, auk þess sem fleiri aukaverkanir í meltingarvegi komu fram, en þegar lyfið var tekið á fastandi maga (sjá kafla 5.1). Hylkið skal tekið 30 mínútum fyrir máltíð (sjá kafla 4.2).

Samhliða meðferð með prótónpumpuhemlum, hægðalyfjum eða bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) getur aukið hættu á niðurgangi. Gæta skal varúðar þegar Constella er gefið samhliða slíkum lyfjum.

Svæsin eða langvinnur niðurgangur getur haft áhrif á frásög annarra lyfja sem tekin eru um munn. Draga kann úr verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku og notkun annarra getnaðarvarna er ráðlögð til að koma í veg fyrir að getnaðarvörn í töfluformi bregðist (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir

viðkomandi getnaðarvörn). Aðgát skal höfð þegar ávísað er lyfjum með þröngt lækningalegt svið, sem frásogast í meltingarvegi, svo sem levótýroxíni, þar sem dregið getur úr verkun þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun línaklótíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Constella á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Constella frásogast að mjög litlu leyti eftir inntöku. Í rannsókn á sjö konum sem gáfu börnum sínum eingöngu brjóstamjól og voru þegar í meðferð með línaklótíði greindist hvorki línaklótíð né virkt umbrotsefni þess í mjólkinni. Því er ekki búist við því að barn á brjósti verði fyrir áhrifum af línaklótíði og konur sem hafa barn á brjósti mega nota Constella.

Áhrif línaklótíðs eða umbrotsefnis þess á mjólkurmyndun hjá konum með barn á brjósti hafa ekki verið rannsökuð.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda til að lyfið hafi ekki áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Constella hefur engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggissniðs

Í klínískum samanburðarrannsóknum fengu 1.166 sjúklingar með IBS-C línaklótíð til inntöku. Af þessum sjúklingum fengu 892 sjúklingar ráðlagðan skammt af línaklótíði sem nemur 290 mikrógrömmum á sólarhring. Samanlögð útsetning fyrir lyfi á meðan á klínískri þróun stóð var meira en 1.500 sjúklingaár. Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um í tengslum við meðferð með Constella var niðurgangur, einkum vægur eða í meðallagi, sem kom fram hjá innan við 20% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum og alvarlegri tilfellum kann þetta, í kjölfarið, að leiða til vökvaskorts, blóðkalíumlækkunar, bíkarbónatlækkunar í blóði, sundls og réttstöðuþrýstingsfalls.

Aðrar algengar aukaverkanir (>1%) voru kviðverkir, uppþemba og vindgangur.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í klínískum rannsóknum með ráðlögðum skammti sem nemur 290 mikrógrömmum á sólarhring og tíðni sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		Maga- og garnabólga af völdum veira			
Efnaskipti og næring			Blóðkalíumlækku n Vökvaskortur Minnkuð matarlyst		
Taugakerfi		Sundl			
Æðar			Réttstöðu- þrýstingsfall		
Meltingarfæri	Niðurgangur	Kviðverkir. Vindgangur Uppþemba	Hægðaleki, bráðar hægðir Blæðing í neðri hluta meltingarvegum, þ.m.t. blæðing frá gyllinæð og blæðing frá endaþarmi Ógleði Uppköst	Þarmarof	
Húð og undirhúð			Ofsakláði		Útbrot
Rannsóknaniðurstöður				Bíkarbónatlækkun í blóði	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Niðurgangur er algengasta aukaverkunin og er það í samræmi við lyfhrif virka efnisins. 2% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð fengu svæsinn niðurgang og 5% sjúklinga hættu meðferð vegna niðurgangs í klínískum rannsóknum.

Meirihluti þeirra tilfella niðurgangs sem tilkynnt voru reyndust væg (43%) til miðlungs svæsin (47%); 2% fengu svæsinn niðurgang. Um það bil helmingur tilfella niðurgangs hófst í fyrstu viku meðferðarinnar.

Niðurgangurinn gekk yfir á innan við sjö dögum hjá um þriðjungi sjúklinga, en hins vegar fengu 80 sjúklingar (50%) niðurgang sem stóð yfir í meira en 28 daga (sem er 9,9% allra sjúklinga sem fengu meðferð með línaklótíði).

Í klínískum rannsóknum hættu 5% sjúklinga meðferð vegna niðurgangs. Hjá þeim sjúklingum sem hættu meðferð vegna niðurgangs gekk hann yfir á nokkrum dögum eftir að meðferð lauk.

Aldraðir sjúklingar (>65 ára) og sjúklingar með háþrýsting eða sykursýki tilkynntu oftast um niðurgang en IBS-C sjúklingahópurinn í heild sem þátt tók í klínísku rannsóknunum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun getur leitt til einkenna sem eru afleiðing ýktrar myndar þekktra lyfhrifa lyfsins, einkum niðurgangs. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu einn skammt sem innihélt 2.897 míkrogrömm (allt að tífalður ráðlagður meðferðarskammtur) í klínískri rannsókn var mat á öryggi þessara þátttakenda í samræmi við það sem gildi fyrir heildarhópin, þar sem niðurgangur var sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt.

Sé um ofskömmun að ræða skal veita sjúklingi meðferð í samræmi við einkenni og fá nauðsynlega stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við hægðatregðu, önnur lyf við hægðatregðu, ATC flokkur: A06AX04

Verkunarháttur

Línaklótíð er í flokki Gúanýlat cýklasa-C (GC-C) viðtakaörva með virkni á sviði iðradeyfingar auk seytingar.

Línaklótíð er tilbúið peptíð úr 14 aminosýrum sem er byggingarfræðilega skylt hinni innrænu gúanýlín peptíðfjölskyldu. Bæði línaklótíð og hið virka umbrotsefni þess bindast GC-C viðtakanum á hollægu yfirborði þarmþekjunnar. Sýnt hefur verið fram á að með virkni sinni á GC-C minnkar línaklótíð iðraverki og hraðar gegnumferð um meltingarveg í dýralíkönunum og gegnumferð um ristil í mönnum. Virkjun GC-C leiðir til aukningar í styrk hringlaga (cyclic) gúanósín mónófosfats (cGMP), bæði utanfrumu og innanfrumu. Utanfrumu cGMP dregur úr virkni verkjapráða sem í kjölfarið dregur úr iðraverkjum í dýralíkönunum. Innanfrumu cGMP veldur seytingu á klóríði og bíkARBónati inn í þarmaholið með virkjun á jónagöngum sem flytja klóríðjónir í gegnum þekjufrumur (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR), sem aftur leiðir til aukningar þarmavökva og aukinnar gegnumferðar.

Lyfhrif

Í víxlunarrannsókn á milliverkun við mat fengu 18 heilbrigðir þátttakendur 290 míkrogrömm af Constella í 7 daga, bæði á fastandi maga og eftir mat. Hjá þeim sem tóku Constella strax eftir að hafa borðað fiturikan morgunmat voru hægðir tíðari og lausari, auk þess sem fleiri aukaverkanir í meltingarvegi komu fram, samanborið við þegar lyfið var tekið á fastandi maga.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun línaklótíðs í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu í fasa 3 hjá sjúklingum með IBS-C. Í einni klínískri rannsókn (rannsókn 1) fengu 802 sjúklingar meðferð með 290 míkrogrömmum af Constella eða lyfleysu daglega í 26 vikur. Í seinni klínísku rannsókninni (rannsókn 2) fengu 800 sjúklingar meðferð í 12 vikur og svo slembiraðað á ný í 4 vikna meðferð til viðbótar. Á meðan á hinu tveggja vikna grunnlínútímabili stóð fyrir meðferð, voru sjúklingar með kviðverki sem námu 5,6 stigum að meðaltali (á kvarðanum 0 -10) með 2,2% verkjalausa daga, meðaltal uppþembu sem nam 6,6 stigum (0-10 kvarði) og sjálfkrafa hægðir (spontaneous bowel movement – SBM) að meðaltali 1,8 sinnum/viku.

Samsetning sjúklingahópsins sem þátt tók í klínískum rannsóknum í fasa 3 var sem hér segir: meðalaldur 43,9 ár [bilið var 18 -87 ár með 5,3% ≥ 65 ára], 90,1% konur. Allir sjúklingar uppfylltu Róm II viðmiðin fyrir IBS-C og urðu að tilkynna kviðverki sem námu að meðaltali ≥ 3 stigum á tölulegum kvarða á bilinu 0 til 10 (viðmið sem svara til einstaklinga með miðlungs til svæsið IBS), < 3 fullkláraðar sjálfkrafa hægðir og ≤ 5 SBM á viku á meðan á tveggja vikna grunnlínútímabilinu stóð.

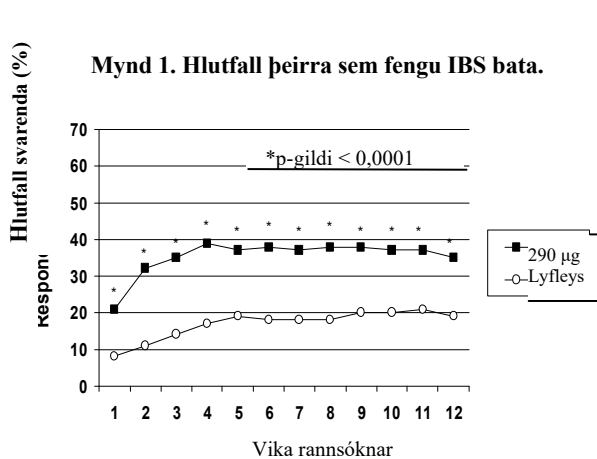
Sameiginlegir aðalendapunktur í báðum klínísku rannsóknum voru hlutföll þeirra sjúklinga sem sýndu IBS bata og minnkun kviðverkja/ -óþæginda á 12 vikna tímabili. IBS bati var þegar sjúklingur

fékk verulegan eða algeran bata á a.m.k. 50% meðferðartímabilsins; minnkun kviðverkja/ -óþæginda var þegar sjúklingur fékk a.m.k. 30% bata á a.m.k. 50% meðferðartímabilsins.

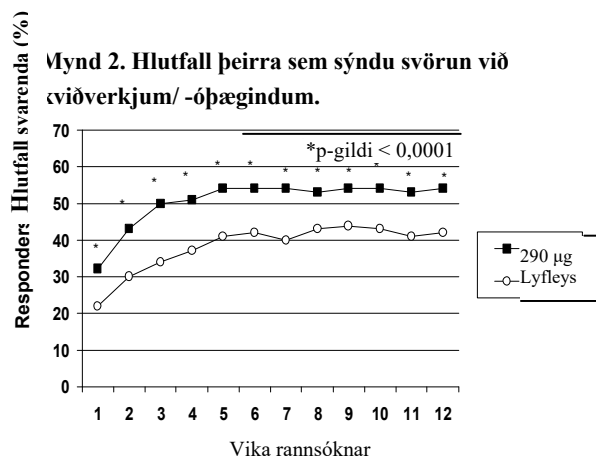
Í 12 vikna gögnunum sýndi rannsókn 1 að 39% sjúklinganna sem fengu línaklótíð fengu IBS bata í samanburði við 17% sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$) og 54% sjúklinganna sem fengu línaklótíð sýndu svörun við kviðverkjum/ -óþægindum í samanburði við 39% þeirra sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Rannsókn 2 sýndi að 37% sjúklinga sem fengu Constella fengu IBS bata í samanburði við 19% sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$) og 55% sjúklinganna sem fengu línaklótíð sýndu svörun við kviðverkjum/ -óþægindum í samanburði við 36% þeirra sem fengu lyfleysu ($p = 0,0002$).

Í 26 vikna gögnunum, sýndi rannsókn 1 að 37% þeirra sem fengu línaklótíð fengu IBS bata í samanburði við 17% í lyfleysuhópi og 54% meðferðarhóps samanborið við 36% sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$) sýndu svörun með minni kviðverkjum/ -óþægindum ($p < 0,0002$).

Í báðum rannsóknum kom þessi bati fram á fyrstu viku og hélst allt meðferðartímabilið (myndir 1 og 2). Sýnt hefur verið fram á að línaklótíð veldur ekki ýktu afturkasti þegar meðferð er stöðvuð eftir 3 mánaða samfellda meðferð.



Samanlagðar niðurstöður úr fasa 3 í klínískum rannsóknum á verkun (rannsóknir 1 og 2). Notuð var meðferðar-ákvörðunar greining á þýði.



Samanlagðar niðurstöður úr fasa 3 í klínískum rannsóknum á verkun (rannsóknir 1 og 2). Notuð var meðferðar-ákvörðunar greining á þýði.

Önnur einkenni IBS-C, þ.m.t. uppþemba, tíðni fullkláraðra sjálfkrafa hægða (complete spontaneous bowel movement – CSBM), rembingur og form hægða bötnuðu hjá sjúklingum sem fengu línaklótíð í samanburði við þá sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$) eins og sýnt er í eftirfarandi töflu. Þessi bati kom fram á fyrstu viku og var viðhaldið yfir allt meðferðartímabilið.

Áhrif línaklótíðs á einkenni IBS-C á fyrstu 12 vikum meðferðar í samanlögðum klínískum rannsóknum á verkun í fasa 3 (rannsóknir 1 og 2).

Aðal endapunktur verkunar	Lyfleysa (N = 797)			Línaklótíð (N = 805)			LS meðalmunur
	Grunnlína -Meðalgildi	12 vikur Meðalgildi	Breyting frá grunnlínu Meðalgildi	Grunnlína -Meðalgildi	12 vikur Meðalgildi	Breyting frá grunnlínu Meðalgildi	
Uppþemba (11 stig NRS)	6,5	5,4	-1,0	6,7	4,6	-1,9	-0,9*
CSBM/viku	0,2	1,0	0,7	0,2	2,5	2,2	1,6*
Form hægða (BSFS stig)	2,3	3,0	0,6	2,3	4,4	2,0	1,4*
Rembingur (5 stiga venjulegur kvarði)	3,5	2,8	-0,6	3,6	2,2	-1,3	-0,6*

*p<0,0001, línaklótíð vs lyfleysa. LS: Aðferð minnstu fervika (Least Square)
CSBM: Fullkláraðar sjálfkrafa hægðir (complete spontaneous bowel movement)

Meðferð með línaklótíði leiddi einnig til marktæks bata í fullgiltum og sjúkdómssértækum mælingum á lífsgæðum (Quality of Life – QoL) (IBS-QoL; p<0,0001) og EuroQoL (p = 0,001). Klínískt mikilvæg svörun í heildar IBS-QoL (> 14 stiga munur) kom fram hjá 54% sjúklinga sem fengu línaklótíð í samanburði við 39% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Constella hjá einum eða fleiri undirhópum barna varðandi starfræna hægðatregðu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Almennt greinist línaklótíð í lágmarki í blóðvökva í kjölfar inntöku meðferðarskammts og því er ekki hægt að reikna stöðluð gildi fyrir lyfjahvörf.

Eftir staka skammta af línaklótíði sem námu allt að 966 míkrogrömmum og fjölskammta sem námu allt að 290 míkrogrömmum voru hvorki móðurefnið né virka umbrotsefnið (des-týrósín) í blóðvökva. Þegar 2897 míkrogrömm voru gefin á degi 8 eftir 7 daga meðferð með 290 míkrogrömmum/sólarhring, greindist línaklótíð aðeins í 2 af 18 þátttakendum í styrk sem var aðeins rétt yfir lægri mörkum greiningarhæfni sem nam 0,2 ng/ml (styrkur var á bilinu 0,212 til 0,735 ng/ml). Í lykilorannsóknunum tveimur í fasa 3, þar sem sjúklingum voru gefin 290 míkrogrömm af línaklótíði einu sinni á sólarhring, greindist línaklótíð aðeins í 2 af 162 sjúklingum u.þ.b. 2 klst. eftir fyrsta skammt (styrkur var 0,241 ng/ml til 0,239 ng/ml) og í engum hinna 162 sjúklinga eftir 4 vikna meðferð. Virka umbrotsefnið greindist ekki í neinum hinna 162 sjúklinga á neinu stigi rannsóknarinnar.

Dreifing

Þar sem línaklótíð greinist örsjaldan í blóðvökva í kjölfar inntöku meðferðarskammts hafa rannsóknir á dreifingu ekki verið gerðar. Búist er við að línaklótíð dreifist vart eða ekki altækt.

Umbrot

Línaklótíð er umbrotið staðbundið í meltingarvegi í meginumbrotsefni sitt, des-týrósín. Bæði línaklótíð og virka umbrotsefnið des-týrósín eru oxuð og prótínklofin með ensíumum í meltingarveginum í smærri peptíð og í aínósýrur sem koma náttúrulega fyrir.

Hugsanleg hamlandi virkni línaklótíðs og virka megin-umbrotsefnisins MM-419447 á útflæðisflutningsprótín manna (human efflux transporters) BCRP, MRP2, MRP3 og MRP4 og upptökuprótín manna (human uptake transporters) OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, PEPT1 og OCTN1 var rannsökuð in vitro. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að hvorugt peptíðið er hemill á hin algengu seyti-og frásogsprótín sem rannsökuð voru við styrk sem skiptir klínísku máli.

Áhrif línaklótíðs og umbrotsefna þess hvað varðar hömlun á algengum ensímum í meltingarvegi (CYP2C9 og CYP3A4) og lifrarensímum (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) eða örvun á lifrarensímum (CYP1A2, 2B6 og 3A4/5) voru rannsökuð in vitro. Niðurstöður þessara rannsókna sýndu að línaklótíð og des-týrósin umbrotsefnið eru hvorki hemlar né hvatar sýtókróm P450 ensimkerfisins.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt sem nam 2897 míkrogrömmum af línaklótíði á degi 8, eftir 7 daga meðferð með 290 míkrogrömmum/sólarhring hjá 18 heilbrigðum sjálfboðaliðum voru u.þ.b. 3 til 5% af skammtinum endurheimt í hægðum, nær allt á formi virka umbrotsefnisins des -týrósisins.

Aldur og kyn

Klínískar rannsóknir til að ákvarða áhrif aldurs og kyns á klínísk lyfjahlvörf línaklótíðs hafa ekki verið gerðar þar sem það greinist örsjaldan í blóðvökva. Ekki er búist við að kyn hafi nein áhrif á skammtastærð. Aldurstengdar upplýsingar er að finna í köflum 4.2, 4.4 og 4.8.

Skert nýrnastarfsemi

Constella hefur ekki verið rannsakað í sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Línaklótíð greinist örsjaldan í blóðvökva og því er ekki búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á brotthvarf móðurefnisins eða umbrotsefna þess.

Skert lifrarstarfsemi

Constella hefur ekki verið rannsakað í sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Línaklótíð greinist örsjaldan í blóðvökva og er ekki umbrotið af sýtókróm P450 lifrarensímum og því er ekki búist við að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á umbrot eða brotthvarf móðurlyfsins eða umbrotsefna þess.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkisins

Örkristallaður sellulósi
Hýpromellósa 4-6 mPa – útskiptingargerð 2910
Kalsíumklóríðtvíhýdrat
Leusín

Í hylkinu sjálfu

Títantvíoxíð (E171)
Gelatína
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Pólýetýlenglýkól

Blek á hylki
Shellac
Própylenglýkól
Óbýnnt ammóníakslausn
Kalíumhýdroxíð
Títantvíoxíð (E171)
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Óopnað lyfjaglas með 28, 90 hylkjum og fjölpakkning sem inniheldur 112 (4 pakkningar með 28) hylki: 3 ár.
Óopnað lyfjaglas með 10 hylkjum: 2 ár.
Eftir opnun: 18 vikur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

Lyfjaglassið inniheldur eitt eða fleiri lokað þurrkhyllki sem innihalda kísilkristalla til að halda lyfjahylkjunum þurrum. Geymið þurrkhyllkin í lyfjaglasinu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hvít HDPE (high density polyethylene) lyfjaglas með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við það og loki með barnaöryggi, auk eins eða fleiri þurrkhyllkja með kísilkristöllum.

Pakkningastærðir: 10, 28 eða 90 hylki og fjölpakkning sem inniheldur 112 hylki (4 pakkningar með 28). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26 nóvember 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28 ágúst 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ EINU LYFJAGLASI

1. HEITI LYFS

Constella 290 míkrogramma hylki, hörð.
línaklótíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hylki, hart.

10 hylki

28 hylki

90 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 18 vikna eftir opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

constella 290 mcg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA MEÐ 4 x 28 HYLKJAGLÖSUM (FJÖLPAKKNING) MEÐ „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Constella 290 míkrogramma hylki, hörð.
línaklótíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hylki, hart.

Fjölþakking: 112 hylki (4 þakkingar með 28)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 18 vikna eftir opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/801/005 Fjölpakking: 112 hylki (4 pakkingar með 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

constella 290 mcg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA MEÐ EINU 28 HYLKJA LYFJAGLASI (FJÖLPAKKNING) ÁN „BLUE BOX“

1. HEITI LYFS

Constella 290 míkrogramma hylki, hörð.
línaklótíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hylki, hart.

28 hylki. Hluti af fjölpökkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 18 vikna eftir opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/801/005 Fjölpakking: 112 hylki (4 pakkningar með 28)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

constella 290 mcg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

LYFJAGLAS

1. HEITI LYFS

Constella 290 míkrogramma hylki, hörð.
línaklótíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hylki, hart.
10 hylki
28 hylki
90 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 18 vikna eftir opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/801/001 10 hylki
EU/1/12/801/002 28 hylki
EU/1/12/801/004 90 hylki
EU/1/12/801/005 Fjölpakkning: 112 hylki (4 pakkningar með 28)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Constella 290 míkrogramma hylki, hörð línaklótíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Constella og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Constella
3. Hvernig nota á Constella
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Constella
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Constella og við hverju það er notað

Við hverju Constella er notað

Constella inniheldur virka efnið línaklótíð. Það er notað til meðferðar við einkennum miðlungs til svæsinnar iðraólgu (oft kallað ristilkrampar) með hægðatregðu hjá fullorðnum sjúklingum.

Iðraólga er almennur kvilli í meltingarvegi. Helstu einkenni iðraólgu með hægðatregðu eru m.a.:

- verkir í maga eða kvið,
- uppþembutilfinning
- stopular, harðar, smáar eða sparðalíkar hægðir

Þessi einkenni eru mismunandi milli einstaklinga.

Hvernig verkar Constella

Constella verkar staðbundið í meltingarveginum og minnkar verki og uppþembu og kemur hægðavenjum aftur í eðlilegt horf. Það kemst ekki inn í blóðrásina frá þörmunum, heldur binst viðtaka á yfirborði meltingarvegarins. Þessi viðtaki er kallaður gúanýlat cýklasi C og með því að bindast þessum viðtaka, stöðvar það verkjatilfinningu og hleypir vökva úr líkamanum í meltingarveginn og losar þannig um hægðir.

2. Áður en byrjað er að nota Constella

Ekki má nota Constella

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir línaklótíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef vitað er að til staðar er stífla í maga eða þörmum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn hefur ávísað þér þessu lyfi eftir að hafa útilokað aðra sjúkdóma, sérstaklega sjúkdóma sem herja á meltingaveg, og hefur ályktað að þú þjáist af iðraólgu með hægðatregðu. Vegna þess að aðrir sjúkdómar geta leitt til svipaðra einkenna og iðraólga er mikilvægt að þú látir lækninn strax vita um hvers konar breytingar eða óreglu á einkennum.

Ef fram kemur svæsinns eða langvinnur niðurgangur (tíðar, vatnskenndar hægðir í 7 daga eða lengur), skal hætta að taka Constella og láta lækninn vita (sjá kafla 4). Drekkja skal nægan vökva til að vinna upp tap á vökva og söltum svo sem kalíum vegna niðurgangsins.

Ef þú ert með mikil einkenni í maga sem halda áfram eða versna skal hætta að taka Constella og hafa strax samband við lækninn vegna þess að þetta geta verið einkenni þess að gat sé að myndast í þarmaveggnum (þarmarof). Sjá kafla 4.

Leitaðu ráða hjá læknum ef fram kemur blæðing frá þörmum eða endaparmi.

Fólk yfir 65 ára ætti að gæta sérstakrar varúðar þar sem aukin hætta er á niðurgangi.

Einnig skal gæta sérstakrar varúðar ef fram kemur svæsinns eða langvinnur niðurgangur ásamt öðrum sjúkdómi, svo sem háum blóðþrýstingi, fyrri sjúkdómum í hjarta eða æðum (t.d. fyrri hjartaáföll) eða sykursýki.

Einstaklingar sem þjást af bólgum í meltingarvegi eins og t.d. Crohnssjúkdómi eða sáraristilbólgu ættu að leita ráða hjá læknum því ekki er mælt með að slíkir sjúklingar noti Constella.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum eða unglungum yngri en 18 ára, þar sem öryggi og verkun Constella hefur ekki verið staðfest hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Constella

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð:

- Draga kann úr verkun sumra lyfja ef um er að ræða svæsinns eða langvarandi niðurgang, svo sem:
 - Getnaðarvarnarlyf til inntöku um munn. Ef niðurgangur er mikill er hætta á að getnaðarvarnarpillan verki ekki sem skyldi og mælt er með notkun viðbótar getnaðarvarnar. Sjá leiðbeiningar í fylgiseðli getnaðarvarnarpillunnar sem tekin er.
 - Lyf sem þarf að skammta vandlega og nákvæmlega, svo sem levótýroxín (hormón sem notað er til meðferðar við skertri skjaldkirtilsstarfssemi).
- Sum lyf geta aukið hættuna á niðurgangi þegar þau eru tekin með Constella svo sem:
 - Lyf notuð við magasári eða óhóflegri framleiðslu magasýru og kallast prótónpumpuhemlar
 - Lyf við verkjum og bólgum sem kallast bólgueyðandi verkjalyf
 - Hægðalyf

Notkun Constella með mat

Constella veldur tíðari hægðum og niðurgangi þegar lyfið er tekið með mat en þegar það er tekið á fastandi maga (sjá kafla 3).

Meðganga og brjóstgjöf

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif Constella hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti.

Konur sem eru þungaðar, grunar að þær séu þungaðar eða gera ráð fyrir að verða þungaðar ættu ekki að nota þetta lyf nema læknirinn mæli fyrir um það.

Í rannsókn á sjö konum sem gáfu börnum sínum eingöngu brjóstamjólk og voru þegar í meðferð með línaklótíði greindist hvorki línaklótíð né virkt umbrotsefni þess í mjólkinni. Því er ekki búist við því að barn á brjósti verði fyrir áhrifum af línaklótíði og konur sem hafa barn á brjósti mega nota Constella.

Akstur og notkun véla

Constella hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla

3. Hvernig nota á Constella

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er eitt hylki (þ.e. 290 míkrogrömm af línaklótíði) tekið daglega um munn. Taka á hylkið a.m.k. 30 mínútum fyrir máltíð.

Ef einkenni hafa ekki batnað **eftir 4 vikna** meðferð skal hafa samband við læknum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Líklegustu áhrif þess að taka of mikið Constella eru niðurgangur. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef tekinn er of stór skammtur af þessu lyfi.

Ef gleymist að taka Constella

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka skal næsta skammt á réttum tíma og halda áfram inntöku eins og áður.

Ef hætt er að nota Constella

Helst ætti að ræða við læknum áður en hætt er að taka lyfið. Þó er skaðlaust að hætta meðferð með Constella hvenær sem er.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Niðurgangur

Niðurgangur er oftast skammvinnur; þó skal hætta að taka Constella og hafa samband við læknum ef niðurgangur er svæsin eða langvinnur (tíðar eða vatnskenndar hægðir í 7 daga eða lengur) og fundið er fyrir svima eða sundli.

Algengar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Verkir í maga eða kvið
- Uppþemba
- Vindgangur
- Magakveisa (maga- og garnabólga af völdum veira)
- Svimatilfinning

Sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Missa stjórn á hægðum (hægðaleki)
- Bráðatilfinning fyrir hægðalosun
- Vægur svimi ef staðið er hratt upp
- Vökvaskortur
- Lágt kalíummagn í blóði

- Minnkuð matarlyst
- Blæðing frá endaparmi
- Blæðing frá þörmum eða endaparmi, þ.m.t. blæðing frá æðahnútum/gyllinæð
- ógleði
- uppköst
- ofsakláði

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Lækkun bíkarbónats í blóði
- gat myndast í þarmavegnum (þarmarof)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Constella

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og lyfjaglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Nota skal hylkin innan 18 vikna frá því lyfjaglassið er opnað.

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið lyfjaglassið vel lokað til varnar gegn raka.

Varúð: Lyfjaglassið inniheldur eitt eða fleiri lokað þurrkhyliki sem innihalda kísilkristalla til að halda lyfjahylkjunum þurrum. Geymið þurrkhylikin í lyfjaglasinu. Ekki gleypa þau.

Ekki skal nota lyfið ef einhverjar skemmdir sjást á lyfjaglasinu eða breytingar eru sjáanlegar á útliti hylkjanna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Constella inniheldur

- Virka innihaldsefnið er línaklótíð. Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.
- Önnur innihaldsefni eru:

Hylkið inniheldur: örkristallaðan sellulósa, hýprómellósa, kalsíumklóríðtvíhýdrat og leusín.

Hylkissskelin: rautt járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), gelatínu og pólýetýlenglýkól.

Prentblek: shellak, própýlenglýkól, óþynnt ammóníakslaun, kalíumhýdroxíð, títantvíoxíð (E171) og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Constella og pakkningastærðir

Hylkin eru hvít eða beinhvít appelsínugul, ógegnsæ, hörð hylki merkt „290“ með gráu bleki.

Þeim er pakkað í hvítt HDPE (high density polyethylene) lyfjaglas með innsigli sem sýnir hvort átt hafi verið við það og skrufloki með barnaöryggi, auk eins eða fleiri hylkja með kísilkristöllum.

Constella er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 10, 28 eða 90 hylki og í fjölpakkningum með 112 hylkjum sem innihalda 4 öskjur, sem hver inniheldur 28 hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел:+359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: + 370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel:+36 1 455 8600

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel. +372 6231011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.