

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Constella 290 míkrogramma hörð hylki.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

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 svæsins heilkennis ristilertingar 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 lifrarstarfsemi*

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 yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Constella á ekki að gefa börnum og unglíngum (sjá kafla 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 virka efninu eða einhverju hjálparefnum 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 svæсну 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 svæsnunum eða langvinnunum niðurgangi eða blæðingu í neðri hluta meltingarvegar (sjá kafla 4.8).

Komi fram langvinnur (þ.e. varir í meira en 1 viku) eða svæsninn 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 Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu og því er ekki mælt með notkun Constella fyrir þá sjúklinga.

#### Aldraðir sjúklingar

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða (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.

### 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/virkir sýtókróm P450 ensímkerfisins og víxlverkar ekki við flokk algengra útlæðis- 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.

Svæsninn 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 þröngan lækningalegan stuðul, 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 hjá þunguðum konum. 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 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.

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 óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggissniðs

Í klínískum samburðarrannsóknum fengu 1.166 sjúklingar með IBS-C línaklótíð til inntöku. Af þessum sjúklingum fengu 892 sjúklingar ráðlagðan skammt af línaklótíði sem nemur 290 míkrogrömmum 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, bikarbónatlækkunar í blóði, sundls og réttstöðuþrýstingsfalls.

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

### Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu (tafla 1) með ráðlögðum skammti sem nemur 290 míkrogrömmum 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 fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1 Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu með ráðlögðum 290 míkrogramma skammti á sólarhring**

| MedDRA flokkun eftir líffærum          | Mjög algengar | Algengar                              | Sjaldgæfar   | Mjög sjaldgæfar          | Tíðni ekki þekkt |
|--|---------------|---------------------------------------|--|--------------------------|------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra |               | Maga- og garnabólga af völdum veira   |  |                          |                  |
| Efnaskipti og næring                   |               |                                       | Blóðkalíumlækkun<br>Vökvaskortur<br>Minnkuð matarlyst  |                          |                  |
| Taugakerfi                             |               | Sundl                                 |  |                          |                  |
| Æðar                                   |               |                                       | Réttstöðu-<br>þrýstingsfall  |                          |                  |
| Meltingarfæri                          | Niðurgangur   | Kviðverkir.<br>Vindgangur<br>Uppþemba | Hægðaleki, bráð hægðalosun<br>Blæðing í neðri hluta<br>meltingarvegar, þ.m.t. blæðing frá gyllinæð og blæðing frá endaparmi<br>Ógleði<br>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 lyfjafræðileg áhrif 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 mikil (47%); 2% fengu svæsinn niðurgang. Um það bil helmingur tilfella niðurgangs hófust 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 sjálfbóðaliðum sem fengu einn skammt sem innihélt 2.897 míkrogrömm (allt að tífaldur ráðlagður meðferðarskammtur) í klínískri rannsókn var mat á öryggi þessara þátttakenda í samræmi við það sem gildi fyrir heildarhópinn, þar sem niðurgangur var sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt.

Við ofskömmun skal veita sjúklingi meðferð í samræmi við einkenni og stuðningsmeðferð eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur

Línaklótíð er gúanýlat cýklasi-C (GC-C) viðtakaörvi með verkjastillandi áhrif á innnyfli og áhrif á seytingu.

Línaklótíð er tilbúið peptíð úr 14 amínósýrum sem er byggingarfræðilega skylt innrænum gúanýlín peptíðum. Bæði línaklótíð og virka umbrotsefni þess bindast GC-C viðtakanum á hollægu yfirborði þarmabekjunnar. 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 aukinnar þéttni hringlaga gúanósín mónófosfats (cGMP), bæði utanfrumu og innanfrumu. Utanfrumu cGMP dregur úr virkni verkjaþráða sem í kjölfarið dregur úr iðraverkjum í dýralíkönunum. Innanfrumu cGMP veldur seytingu á klóríði og bíkARBónati inn í þarmaholið með því að virkja CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), sem leiðir til aukningar þarmavökva og hraðar gegnumferð.

#### 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 fituríkan 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 samanburðar-rannsóknnum með lyfleysu í fasa 3 hjá sjúklingum með IBS-C. Í einni klínískri rannsókn (rannsókn 1) fengu 804 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 hægðalosun (spontaneous bowel movement – SBM) að meðaltali 1,8 sinnum/viku.

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

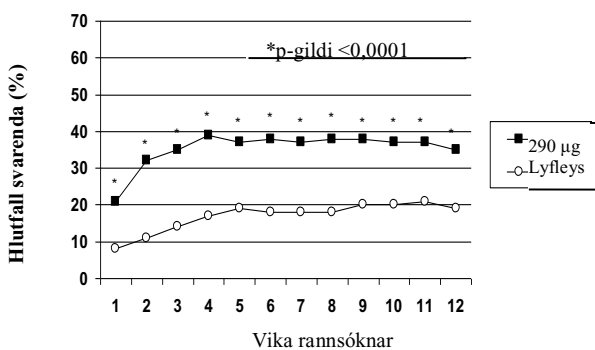
Sameiginlegir aðalendapunktur í báðum klínísku rannsóknunum voru hlutföll þeirra sjúklinga sem sýndu IBS bata og minnkun kviðverkja/ -óþæginda á 12 vikna tímabili. IBS bati var þegar sjúklingur fékk verulegan eða algeran bata á a.m.k. 50% meðferðartímabilsins; minnkun kviðverkja/ -óþæginda var þegar 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 línaklótíð 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 42% 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 ( $p < 0,0001$ ).

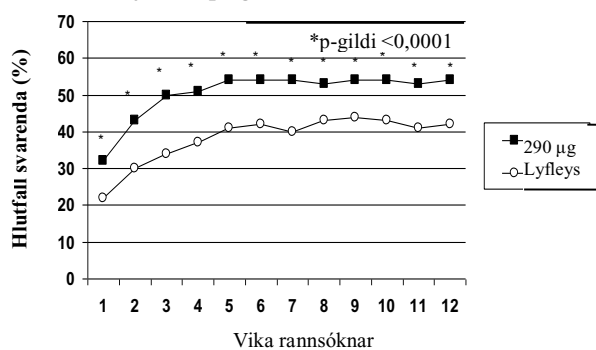
Í báðum rannsóknum kom þessi bati fram á fyrstu viku og hélst allt meðferðartímabilið (myndir 1 og 2). Sýnt hefur verið fram á að línaklótíð veldur ekki afturhvarfseinkennum (rebound effect) þegar meðferð er stöðvuð eftir 3 mánaða samfellda meðferð.

Mynd 1. Hlutfall þeirra sem fengu IBS bata.



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

Mynd 2. Hlutfall þeirra sem sýndu svörun við kviðverkjum/ -óþægindum.



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

Önnur teikn og einkenni IBS-C, þ.m.t. uppþemba, tíðni fullkláraðra sjálfkrafa hægðalosana (complete spontaneous bowel movement – CSBM), rembingur og þéttleiki 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 sameinuðum klínískum rannsóknum á verkun í fasa 3 (rannsóknir 1 og 2).**

| Aðal aukaenda-punktur verkunar        | Lyfleysa (N = 797)    |                     |                                      | Línaklótíð (N = 805)  |                     |                                      | LS meðalmunur |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------|
|                                       | Upphafsgildi Meðaltal | 12 vikur Meðalgildi | Breyting frá upphafsgildi Meðalgildi | Upphafsgildi Meðaltal | 12 vikur Meðalgildi | Breyting frá upphafsgildi 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 samanborið við lyfleysu. LS: Aðferð minnstu fervika (Least Square)  
CSBM: Fullkláruð sjálfkrafa hægðalosun (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**

### Frásög

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

Eftir staka skammta af línaklótíði sem námu allt að 966 míkrogrömmum og endurtekna skammta sem námu allt að 290 míkrogrömmum voru hvorki móðurefnið né virka umbrotsefnið (des-týrósin) í blóðvökva. Þegar 2.897 míkrogrömm voru gefin á degi 8 eftir 7 daga meðferð með 290 míkrogrömmum/sólarhring, greindist línaklótíð aðeins í 2 af 18 þátttakendum í þéttni sem var aðeins rétt yfir lægri magngreiningarmörkum sem nam 0,2 ng/ml (þéttni 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 (þéttni 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 örsgaldan 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 virka meginumbrotsefnið, des-týrósin. Bæði fyrir línaklótíð og virka umbrotsefnið des-týrósin eru gildi minnkuð og prótínklofin með ensínum í meltingarveginum í smærri peptíð og í amínósýrur sem koma náttúrulega fyrir.

Hugsanleg hamlandi virkni línaklótíðs og virka meginumbrotsefnisins 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 voru rannsökuð *in vitro*. Niðurstöður þessarar rannsóknar sýndu að hvorugt peptíðið er hemill á hin algengu seyti-og frásogsprótín sem rannsökuð voru við þéttni sem skiptir klínísku máli.

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

### Brotthvarf

Eftir stakan skammt sem nam 2.897 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 -týrósin.

### Aldur og kyn

Klínískar rannsóknir til að ákvarða áhrif aldurs og kyns á klínísk lyfjahvörf línaklótíðs hafa ekki verið gerðar þar sem það greinist örsjaldan í blóðvökva. Ekki er búist við að kyn hafi áhrif á skömmtun. 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 lifrarástarfsemi

Constella hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Línaklótíð greinist örsjaldan í blóðvökva og er ekki umbrotið af sýtókróm P450 lifrarensum og því er ekki búist við að skert lifrarástarfsemi 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 erfðaeefni, 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

#### Hylkisskel

Títantvíoxíð (E171)  
Gelatína  
Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnoxíð (E172)  
Pólýetýlenglýkól

Blek á hylki

Shellac  
Própýlenglýkól  
Óþynnt ammóníakslausn  
Kalíumhýdroxíð  
Títantvíoxíð (E171)  
Svart járnoxíð (E172)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

Óopnað glas með 28, 90 hylkjum og fjölpakkning sem inniheldur 112 (4 pakkningar með 28) hylki:  
3 ár.

Óopnað glas með 10 hylkjum: 2 ár.

Eftir fyrstu opnun: 18 vikur.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Glasið inniheldur eitt eða fleiri lokuð þurrkhyli sem innihalda kísilhlaup til að halda lyfjahylkjunum þurrum. Geymið þurrkhylin í glasinu.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

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

Pakkningastærðir: 10, 28 eða 90 hylki og fjölpakkning sem inniheldur 112 (4 pakkningar með 28) hylki.

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

**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> og á vef Lyfjastofnunar <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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **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 lyfjavefðáttinni.

## **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

### YTRI ASKJA MEÐ EINU GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Constella 290 míkrogramma hörð hylki.  
línaklótíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki.

10 hylki

28 hylki

90 hylki

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**Ekki má gleypa þurrkhylið.**

#### 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 glasið 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 hörð hylki.  
línaklótíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki.

Fjölþakkning: 112 hylki (4 þakkningar með 28)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**Ekki má gleypa þurrkhylið.**

**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 glasið 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 pakkingar með 28)

**13. LOTUNÚMÉR**

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 GLASI (FJÖLPAKKNING) ÁN „BLUE BOX“**

**1. HEITI LYFS**

Constella 290 míkrogramma hörð hylki.  
línaklótíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki.  
28 hylki. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.  
**Ekki má gleypa þurrkhylið.**

**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 glasið 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 Fjölpakning: 112 hylki (4 pakningar 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**

**MÍÐI Á GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Constella 290 míkrogramma hörð hylki.  
línaklótíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 290 míkrogrömm af línaklótíði.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki.  
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 glasið 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 (sem firmamerki)

**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. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Constella 290 míkrogramma hörð hylki 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. Þakkingar 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 svæðisins heilkennis ristilertingar (stundum kallað iðraólga) með hægðatregðu hjá fullorðnum sjúklingum.

Heilkenni ristilertingar er algengur kvilli í meltingarvegi. Helstu einkenni heilkennis ristilertingar með hægðatregðu eru m.a.:

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

Þessi einkenni geta verið 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 þörmum, heldur binst viðtaka á yfirborði meltingarvegarins. Þessi viðtaka 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 meltingarveg, og hefur ályktað að þú sért með heilkenni ristilertingar með hægðatregðu. Vegna þess að aðrir sjúkdómar geta leitt til svipaðra einkenna og heilkenni ristilertingar er mikilvægt að þú látir lækninn strax vita um hvers konar breytingar eða óreglu á einkennum.

Ef fram kemur svæsinn 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 skaltu 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 þú færð svæsinn eða langvinnan niðurgang ásamt öðrum sjúkdómi, svo sem háum blóðþrýstingi, fyrri sjúkdómum í hjarta eða æðum (t.d. fyrri hjartaáföll) eða sykursýki.

Einstaklingar sem eru með bólgu í meltingarvegi eins og t.d. Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu ættu að leita ráða hjá læknum því ekki er mælt með að þessir 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 svæsinn eða langvarandi niðurgang, svo sem:
  - Getnaðarvarnarlyf til inntöku. Ef niðurgangur er mikill er hætta á að getnaðarvarnartaflan verki ekki sem skyldi og mælt er með notkun viðbótar getnaðarvarnar. Sjá leiðbeiningar í fylgiseðli getnaðarvarnartöflunnar 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 brjóstamjólki 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) daglega til inntöku. Taka á hylkið a.m.k. 30 mínútum fyrir máltíð.

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

#### **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 lyfinu.

#### **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 lækinn 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 lækinn ef niðurgangur er svæinn eða langvinnur (tíðar vatnskenndar hægðir í 7 daga eða lengur) og vart verður við svima, sundl eða yfirliðstilfinningu.

Algengar (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)
- Sundl

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

- Vanstjórn á hægðalosun (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 gyllinæð
- ógleði
- uppköst
- ofsakláði

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

- Lækkun bíkarbónats í blóði
- Gatmyndun í þarmaveggnum (þarmarof)

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

- Útbrot

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing 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 lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

**Varúð:** Glasið inniheldur eitt eða fleiri lokuð þurrkhyliki sem innihalda kísilhlauð til að halda lyfjahylkjunum þurrum. Geymið þurrkhylin í glasinu. Ekki gleypa þau.

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

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir 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), gelatína og pólýetýlenglýkól.

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

### Lýsing á útliti Constella og þakkingastærðir

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

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

Constella er fánlegt í þakkingum sem innihalda 10, 28 eða 90 hylki og í fjölpakkingum með 112 hylkjum sem innihalda 4 öskjur, sem hver inniheldur 28 hylki. Ekki er víst að allar þakkingastærðir 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

Forest Laboratories Ireland Limited  
Clonshaugh Business and Technology Park  
Clonshaugh  
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

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: + 370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел:+359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel:+36 1 455 8600

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 27780331

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel. +372 6231011

**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**

Lifepharma (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

**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> og á vef Lyfjastofnunar [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is).

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindralettri, með stórum bókstöfum eða á hljóðupptöku.