

LINZESS®**(linaclotida) en cápsulas para uso oral****PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar LINZESS de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para LINZESS.

LINZESS® (linaclotida) en cápsulas para uso oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2012

ADVERTENCIA: RIESGO DE DESHIDRATACIÓN GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 2 AÑOS
Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

- LINZESS está contraindicado en pacientes menores de 2 años de edad; en ratones neonatos, linaclotida causó muertes debido a deshidratación. (4, 5.1, 8.4)

—CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES—

Indicaciones y uso, estreñimiento funcional (1)	6/2023
Posología y administración, estreñimiento funcional (2.1)	6/2023
Posología y administración (2.2)	6/2023
Advertencias y precauciones (5.2)	6/2023

—INDICACIONES Y USO—

LINZESS es un agonista de guanilato ciclasa C indicado para el tratamiento de lo siguiente:

- Síndrome del IBS-C (irritable bowel syndrome with constipation [intestino irritable con estreñimiento]) en adultos. (1)
- CIC (chronic idiopathic constipation [estreñimiento idiopático crónico]) en adultos. (1)
- FC (functional constipation [estreñimiento funcional]) en niños y adolescentes de 6 a 17 años. (1)

—POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN—

La posología recomendada en adultos es la siguiente:

- IBS-C: 290 mcg por vía oral una vez al día. (2.1)
- CIC: 145 mcg por vía oral una vez al día o 72 mcg por vía oral una vez al día en función de la presentación individual o la tolerabilidad. (2.1)

La posología recomendada en niños y adolescentes de 6 a 17 años es:

- FC: 72 mcg por vía oral una vez al día. (2.1)

Instrucciones de administración (2.2):

- Tome con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de una comida, aproximadamente a la misma hora cada día.
- No triture ni mastique la cápsula LINZESS ni su contenido.
- Para los pacientes que tienen dificultad para tragar las cápsulas enteras o aquellos con sonda nasogástrica o de gastrostomía, consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre cómo abrir la cápsula y administrarla con puré de manzana o agua.

—FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES—

Cápsulas: 72 mcg, 145 mcg y 290 mcg (3)

—CONTRAINDICACIONES—

- Pacientes menores de 2 años de edad. (4, 5.1, 8.4)
- Pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica conocida o sospechada. (4)

—ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES—

Diarrea: los pacientes pueden experimentar diarrea intensa. Si se produce diarrea intensa, suspenda la administración y rehidrate al paciente. (5.2)

—REACCIONES ADVERSAS—

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) informadas en pacientes con IBS-C o CIC son diarrea, dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal. (6.1)
- La reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$) informada en niños y adolescentes de 6 a 17 años con FC es diarrea. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-678-1605 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

Consulte la Sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía del medicamento.

Revisado: 6/2023 ¹

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO***ADVERTENCIA: RIESGO DE DESHIDRATACIÓN GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 2 AÑOS****1 INDICACIONES Y USO****2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Posología recomendada
- 2.2 Instrucciones de preparación y administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Riesgo de deshidratación grave en pacientes pediátricos menores de 2 años
- 5.2 Diarrea

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Síndrome del colon irritable con estreñimiento (IBS-C) en adultos
- 14.2 Estreñimiento idiopático crónico (CIC) en adultos
- 14.3 Estreñimiento funcional (FC) en niños y adolescentes de 6 a 17 años

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

* No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**ADVERTENCIA: RIESGO DE DESHIDRATACIÓN GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 2 AÑOS**

LINZESS está contraindicado en pacientes menores de 2 años de edad; en estudios preclínicos en ratones neonatos, la administración de una dosis oral única para adultos clínicamente relevante de linaclotida causó muertes debido a deshidratación [consulte *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.1)*, *Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

1 INDICACIONES Y USO

LINZESS está indicado para el tratamiento de lo siguiente:

- el síndrome del IBS-C (intestino irritable con estreñimiento) en adultos;
- el CIC (estreñimiento idiopático crónico) en adultos;
- el FC (estreñimiento funcional) en niños y adolescentes de 6 a 17 años.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Posología recomendada****Síndrome del colon irritable con estreñimiento (IBS-C) en adultos**

La posología recomendada de LINZESS es de 290 mcg por vía oral una vez al día.

Estreñimiento idiopático crónico (CIC) en adultos

La posología recomendada de LINZESS es de 145 mcg por vía oral una vez al día. Se puede utilizar una dosis de 72 mcg una vez al día en función de la presentación individual o la tolerabilidad.

Estreñimiento funcional (FC) en niños y adolescentes de 6 a 17 años

La posología recomendada de LINZESS es de 72 mcg por vía oral una vez al día.

2.2 Instrucciones de preparación y administración

- Tome LINZESS con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de una comida, aproximadamente a la misma hora cada día.
- Si se omite una dosis, saltee la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.
- No triture ni mastique la cápsula LINZESS ni su contenido.
- Trague la cápsula de LINZESS entera.
- En el caso de los pacientes que no pueden tragar la cápsula entera, las cápsulas de LINZESS pueden abrirse y administrarse por vía oral en puré de manzana o con agua, o administrarse con agua a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía. No se ha evaluado el espolvoreado de las esferas de LINZESS en otros alimentos blandos o en otros líquidos.

Administración oral en puré de manzana:

1. Coloque una cucharadita de puré de manzana a temperatura ambiente en un recipiente limpio.
2. Abra la cápsula.
3. Espolvoree todo el contenido (esferas) sobre el puré de manzana.
4. Consuma todo el contenido de inmediato. No mastique las esferas. No almacene la mezcla de esferas y puré de manzana para su uso posterior.

Administración oral en agua:

1. Vierta aproximadamente 30 ml de agua embotellada a temperatura ambiente en un vaso limpio.
2. Abra la cápsula.
3. Espolvoree todo el contenido (esferas) en el agua.
4. Agite suavemente las esferas y el agua durante al menos 20 segundos.
5. Trague toda la mezcla de esferas y agua de inmediato.
6. Agregue otros 30 ml de agua a las esferas que queden en el vaso, agite durante 20 segundos e ingiera de inmediato.
7. No almacene la mezcla de agua y esferas para su uso posterior.

Nota: El fármaco se recubre en la superficie de las esferas y se disolverá saliendo de las esferas en el agua. Las esferas permanecerán visibles y no se disolverán. Por lo tanto, no es necesario consumir todas las esferas para administrar la dosis completa.

Administración con agua a través de un tubo nasogástrico o de gastrostomía:

1. Abra la cápsula y vacíe las esferas en un recipiente limpio con 30 ml de agua embotellada a temperatura ambiente.
2. Agite suavemente las esferas durante al menos 20 segundos.
3. Extraiga las esferas y la mezcla de agua en una jeringa con punta de catéter del tamaño adecuado y aplique presión rápida y constante (10 ml/10 segundos) para dispensar el contenido de la jeringa en el tubo.
4. Agregue otros 30 ml de agua a las esferas que queden en el recipiente y repita el proceso.
5. Después de administrar la mezcla de esferas y agua, enjuague el tubo nasogástrico/de gastrostomía con un mínimo de 10 ml de agua.

Nota: No es necesario lavar todas las esferas para administrar la dosis completa.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Las cápsulas de LINZESS son de color blanco a blanquecino opaco:

- 72 mcg; impresión gris "FL 72"
- 145 mcg; impresión gris "FL 145"
- 290 mcg; impresión gris "FL 290"

4 CONTRAINDICACIONES

LINZESS está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes menores de 2 años de edad debido al riesgo de deshidratación grave [consulte Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.4)].
- Pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica conocida o sospechada.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de deshidratación grave en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad

LINZESS está contraindicado en pacientes menores de 2 años de edad. En ratones neonatos (equivalentes a la edad humana de aproximadamente 0 a 28 días), linaclotida aumentó la secreción de líquidos como consecuencia del aumento del agonismo de GC-C dependiente de la edad, que se asoció con un aumento de la mortalidad en las primeras 24 horas debido a deshidratación. No hubo una tendencia dependiente de la edad en la expresión intestinal de GC-C en un estudio clínico de niños de 2 a menos de 18 años de edad; sin embargo, no hay suficientes datos disponibles sobre la expresión intestinal de GC-C en niños menores de 2 años de edad para evaluar el riesgo de presentar diarrea y sus consecuencias potencialmente

graves en estos pacientes [consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Uso en poblaciones específicas (8.4)].

5.2 Diarrea

En los adultos, la diarrea fue la reacción adversa más frecuente de los pacientes tratados con LINZESS en los ensayos agrupados doble ciego controlados con placebo de IBS-C y CIC. La incidencia de diarrea fue similar entre las poblaciones con IBS-C y con CIC. Se informó diarrea grave en el 2 % de los pacientes tratados con 145 mcg y 290 mcg de LINZESS, y en <1 % de los pacientes con CIC tratados con 72 mcg de LINZESS [consulte Reacciones adversas (6.1)].

También se ha informado diarrea en niños y adolescentes de 6 a 17 años con FC tratados con LINZESS. En un ensayo doble ciego controlado con placebo, la diarrea fue la reacción adversa más frecuente y se informó en el 4 % de los pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad tratados con LINZESS 72 mcg una vez al día. Se informó diarrea grave en un paciente tratado con LINZESS [consulte Reacciones adversas (6.1)].

En la experiencia posterior a la comercialización, se informó diarrea grave asociada con mareos, síncope, hipotensión y anomalías electrolíticas (hipopotasemia e hiponatremia) que requirieron hospitalización o administración de líquidos intravenosos en pacientes tratados con LINZESS.

Si se produce diarrea intensa, suspenda la administración y rehidrate al paciente.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La exposición en el desarrollo clínico incluyó aproximadamente 2,570, 2,040 y 1,220 pacientes adultos con IBS-C o CIC tratados con LINZESS durante 6 meses o más, 1 año o más y 18 meses o más, respectivamente (no mutuamente excluyente).

Las características demográficas fueron comparables entre los grupos de tratamiento en todos los estudios [consulte Estudios clínicos (14.1, 14.2)].

Síndrome del colon irritable con estreñimiento (IBS-C) en adultos

Reacciones adversas más frecuentes

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a LINZESS en los dos ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron 1,605 pacientes adultos con IBS-C (Ensayos 1 y 2) [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 290 mcg de LINZESS una vez al día con el estómago vacío durante un máximo de 26 semanas. La Tabla 1 proporciona la incidencia de reacciones adversas informadas en al menos el 2 % de los pacientes con IBS-C en el grupo de tratamiento con LINZESS y con una incidencia mayor que en el grupo de placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas más frecuentes^a en dos ensayos controlados con placebo (1 y 2) en pacientes con IBS-C

Reacciones adversas	LINZESS 290 mcg [N = 807] %	Placebo [N = 798] %
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	20	3
Dolor abdominal ^b	7	5
Flatulencias	4	2
Distensión abdominal	2	1
Infecciones e infestaciones		
Gastroenteritis viral	3	1
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	4	3

^a Informados en al menos el 2 % de los pacientes tratados con LINZESS y con una incidencia mayor que con placebo.

^b El término "dolor abdominal" incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

Las reacciones adversas en un ensayo adicional controlado con placebo en 614 pacientes con IBS-C aleatorizados a placebo o con 290 mcg de LINZESS una vez al día con el estómago vacío durante 12 semanas (Ensayo 6) fueron similares a las de la Tabla 1.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia de los pacientes tratados con LINZESS en los ensayos esenciales controlados con placebo de la IBS-C agrupados. En estos ensayos, el 20 % de los pacientes tratados con LINZESS informaron diarrea en comparación con el 3 % de los pacientes tratados con placebo. Se informó diarrea grave en el 2 % de los pacientes tratados con LINZESS frente a menos del 1 % de los pacientes tratados con placebo, y el 5 % de los pacientes tratados con LINZESS discontinuaron el tratamiento debido a diarrea frente a menos

del 1 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos informados de diarrea comenzaron en las primeras 2 semanas de tratamiento con LINZESS [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Reacciones adversas que provocaron la discontinuación

En ensayos controlados con placebo en pacientes con IBS-C, el 9 % de los pacientes tratados con LINZESS y el 3 % de los pacientes tratados con placebo discontinuaron el tratamiento de forma prematura debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento con LINZESS, los motivos más frecuentes de discontinuación debido a reacciones adversas fueron diarrea (5 %) y dolor abdominal (1 %). En comparación, menos del 1 % de los pacientes del grupo de placebo se retiró debido a diarrea o dolor abdominal.

Reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis

En los ensayos abiertos a largo plazo, 2,147 pacientes con IBS-C recibieron 290 mcg de LINZESS diarios durante un máximo de 18 meses. En estos ensayos, se redujo o suspendió la dosis de 29 % de los pacientes como consecuencia de reacciones adversas, la mayoría de las cuales fueron diarrea u otras reacciones adversas gastrointestinales (GI).

Reacciones adversas menos frecuentes

Se informó urgencia de defecación, incontinencia fecal, vómitos y enfermedad por reflujo gastroesofágico en <2 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con LINZESS y con una incidencia mayor que en el grupo de tratamiento con placebo.

Estreñimiento idiopático crónico (CIC) en adultos

Reacciones adversas más frecuentes

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a LINZESS en los dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 1,275 pacientes adultos con CIC (Ensayos 3 y 4) [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o 145 mcg de LINZESS o 290 mcg de LINZESS una vez al día con el estómago vacío, durante al menos 12 semanas. La Tabla 2 proporciona la incidencia de reacciones adversas informadas en al menos el 2 % de los pacientes con CIC en el grupo de tratamiento con 145 mcg de LINZESS y una incidencia mayor que en el grupo de tratamiento con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas más frecuentes^a en los dos ensayos controlados con placebo (3 y 4) en pacientes adultos con CIC

Reacciones adversas	LINZESS 145 mcg [N = 430] %	Placebo [N = 423] %
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	16	5
Dolor abdominal ^b	7	6
Flatulencias	6	5
Distensión abdominal	3	2
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	5	4
Sinusitis	3	2

^a: Informados en al menos el 2 % de los pacientes tratados con LINZESS y con una incidencia mayor que con placebo.

^b: El término "dolor abdominal" incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

La seguridad de una dosis de 72 mcg se evaluó en un ensayo adicional controlado con placebo en el que 1,223 pacientes fueron aleatorizados a LINZESS 72 mcg, 145 mcg o placebo una vez al día durante 12 semanas (Ensayo 5).

En el Ensayo 5, las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia ≥ 2 % en pacientes tratados con LINZESS (N = 411 en cada grupo de LINZESS 72 mcg y 145 mcg) y con una tasa más alta que con placebo (N = 401) fueron las siguientes:

- Diarrea (LINZESS 72 mcg: 19 %; LINZESS 145 mcg: 22 %; placebo 7%)
- Distensión abdominal (LINZESS 72 mcg: 2 %; LINZESS 145 mcg: 1 %; placebo <1 %)

Diarrea

En los Ensayos 3 y 4 (agrupados) y el Ensayo 5, la diarrea fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia en los pacientes tratados con LINZESS en los estudios controlados con placebo sobre CIC.

En todos los ensayos, la mayoría de los casos informados de diarrea comenzaron dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento con LINZESS.

Se informó diarrea grave en menos del 1 % de los pacientes tratados con 72 mcg de LINZESS (Ensayo 5), en el 2 % de los pacientes tratados con 145 mcg de LINZESS (Ensayos 3, 4 y 5) y en menos del 1 % de los pacientes tratados con placebo (Ensayos 3, 4 y 5) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Reacciones adversas que provocaron la discontinuación

En ensayos controlados con placebo en pacientes con CIC, el 3 % de los pacientes tratados con 72 mcg (Ensayo 5) y entre el 5 % y 8 % (Ensayos 3, 4 y 5) de los

pacientes tratados con 145 mcg de LINZESS discontinuaron el tratamiento en forma prematura debido a reacciones adversas en comparación con menos del 1 % y 4 % (Ensayos 3, 4 y 5) de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con 72 mcg de LINZESS, el motivo más frecuente de discontinuación debido a reacciones adversas fue diarrea (2 % en el Ensayo 5) y, en pacientes tratados con 145 mcg de LINZESS, los motivos más frecuentes de discontinuación debido a reacciones adversas fueron diarrea (entre el 3 % y el 5 % en los Ensayos 3, 4 y 5) y dolor abdominal (1 % en los Ensayos 3 y 4). En comparación, menos del 1 % de los pacientes del grupo de placebo se retiró debido a diarrea o dolor abdominal (Ensayos 3, 4 y 5).

Reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis

En los ensayos abiertos a largo plazo, 1,129 pacientes con CIC recibieron 290 mcg de LINZESS diariamente durante un máximo de 18 meses. En estos ensayos, se redujo o suspendió la dosis del 27 % de los pacientes como consecuencia de reacciones adversas, la mayoría de las cuales fueron diarrea u otras reacciones adversas GI.

Reacciones adversas menos frecuentes

Se informó urgencia de defecación, incontinencia fecal, dispepsia y gastroenteritis viral en menos del 2 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con LINZESS y con una incidencia mayor que en el grupo de tratamiento con placebo.

Estreñimiento funcional (FC) en niños y adolescentes de 6 a 17 años

Se evaluó la seguridad de LINZESS 72 mcg una vez al día en niños y adolescentes de 6 a 17 años con FC en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 12 semanas de duración (Ensayo 7) [consulte Estudios clínicos (14.3)]. Participaron 164 pacientes por grupo de tratamiento.

La diarrea fue la reacción adversa más frecuente y se informó en el 4 % de los pacientes tratados con LINZESS en comparación con el 2 % de los pacientes tratados con placebo. Un paciente del grupo tratado con LINZESS informó diarrea grave e interrumpió el tratamiento. Ningún paciente del grupo tratado con placebo interrumpió el tratamiento debido a una diarrea grave. La mayoría de los casos informados de diarrea comenzaron en las primeras 2 semanas de tratamiento con LINZESS [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Otras reacciones adversas informadas con una mayor incidencia en el grupo de LINZESS que en el grupo de placebo incluyeron náuseas (2 pacientes) y molestias abdominales y deshidratación (1 paciente cada una).

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de LINZESS posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Reacciones de hipersensibilidad: Anafilaxia, angioedema, erupción (incluidas ronchas o urticaria).

Reacciones gastrointestinales: Hematoquecia, náuseas, hemorragia rectal.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

La absorción sistémica de linaclotida y su metabolito activo es insignificante después de la administración oral [consulte Farmacología clínica (12.3)], y no se espera que el uso materno provoque la exposición fetal al fármaco. Los datos disponibles acerca del uso de LINZESS en embarazadas no son suficientes como para informar un riesgo asociado con el fármaco de defecto congénito importante y aborto espontáneo. En estudios de desarrollo en animales, no se observaron efectos en el desarrollo embrionario con la administración oral de linaclotida a ratas y conejas durante la organogénesis en dosis mucho más altas que la dosis máxima recomendada en seres humanos. Se observó toxicidad materna grave asociada con efectos en la morfología fetal en ratones (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos conllevan un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se estudió el potencial de linaclotida de causar daño al desarrollo embrionario en ratas, conejos y ratones. En ratonas preñadas, los niveles de dosis orales de al menos 40,000 mcg/kg/día administrados durante la organogénesis produjeron toxicidad materna grave, incluida la muerte, la reducción de los pesos fetal y del útero grávido, y efectos en la morfología fetal. Las dosis orales de 5,000 mcg/kg/día no produjeron toxicidad materna ni efectos adversos en el desarrollo embrionario en ratones. La administración oral de hasta 100,000 mcg/kg/día en ratas y

40,000 mcg/kg/día en conejos durante la organogénesis no produjo toxicidad materna ni efectos en el desarrollo embrionofetal. Además, la administración oral de hasta 100,000 mcg/kg/día en ratas durante la organogénesis hasta la lactancia no produjo anomalías del desarrollo ni efectos en el crecimiento, el aprendizaje y la memoria, ni la fertilidad en las crías hasta la maduración.

La dosis máxima recomendada en seres humanos es de aproximadamente 5 mcg/kg/día, en función de un peso corporal de 60 kg. Se logró una exposición sistémica limitada a la linaclotida en animales durante la organogénesis (área bajo la curva [AUC] = 40, 640 y 25 ng·h/ml en ratas, conejos y ratones, respectivamente, con los niveles de dosis más altos). La linaclotida y su metabolito activo no son mensurables en el plasma humano después de la administración de las dosis clínicas recomendadas. Por lo tanto, las dosis en animales y seres humanos no deben compararse directamente para evaluar la exposición relativa.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No se detectaron linaclotida ni su metabolito activo en la leche de mujeres en período de lactancia (*consulte Datos*). En los adultos, las concentraciones de linaclotida y su metabolito activo estuvieron por debajo del límite de cuantificación en plasma después de dosis múltiples de LINZESS [*consulte Farmacología clínica(12.3)*]. No se prevé que el uso materno de LINZESS provoque la exposición a linaclotida o su metabolito activo en la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir LINZESS y con todo posible efecto adverso en el lactante por LINZESS o la afección materna subyacente.

Datos

Después de la administración oral de 72 mcg, 145 mcg o 290 mcg de LINZESS una vez al día durante 3 días a madres amamantando que tomaban linaclotida terapéuticamente, las concentraciones de linaclotida y su metabolito estuvieron por debajo de los límites de cuantificación (<0,25 ng/ml y <1 ng/ml, respectivamente) en todas las muestras de leche materna recolectadas durante 24 horas.

8.4 Uso pediátrico

LINZESS está contraindicado en pacientes menores de 2 años de edad. En estudios preclínicos, las muertes se produjeron dentro de las 24 horas en ratones neonatos (equivalentes a la edad humana de aproximadamente 0 a 28 días) después de la administración oral de linaclotida, lo que aumentó la secreción de líquidos como consecuencia del aumento del agonismo de GC-C dependiente de la edad que provocó deshidratación rápida y grave (*consulte Datos de toxicidad en animales jóvenes*).

Se realizó un estudio clínico de ontogenia de GC-C en niños de 6 meses a menos de 18 años de edad (N = 99) para medir los niveles de expresión del ARNm de GC-C en muestras del duodeno y el colon para evaluar el riesgo de diarrea y deshidratación grave debido al agonismo de GC-C. Los resultados no mostraron una tendencia dependiente de la edad en la expresión intestinal de GC-C en niños de 2 a menos de 18 años de edad. No había datos suficientes disponibles sobre la expresión intestinal de GC-C para evaluar el riesgo de presentar diarrea y sus consecuencias potencialmente graves en niños menores de 2 años de edad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de LINZESS para el tratamiento del FC en niños y adolescentes de 6 a 17 años. El uso de LINZESS para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos de 6 años de edad o más. La seguridad de LINZESS en pacientes adultos y pediátricos de 6 a 17 años de edad en estudios clínicos fue similar [*consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.3)*].

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de LINZESS en pacientes con FC menores de 6 años de edad ni en pacientes con IBS-C menores de 18 años de edad.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

En estudios de toxicología en ratones neonatos, la administración oral de 10 mcg/kg/día de linaclotida causó muertes el día 7 posnatal (equivalente a la edad humana de aproximadamente 0 a 28 días). Estas muertes se debieron a deshidratación rápida y grave producida por cambios significativos del líquido en la luz intestinal como resultado del agonismo de GC-C en ratones neonatos [*consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

La tolerabilidad a la linaclotida aumenta con la edad en ratones jóvenes. En ratones de 2 semanas de edad, la dosis de 50 mcg/kg/día de linaclotida fue bien tolerada pero ocurrieron muertes después de una dosis oral única de 100 mcg/kg. En ratones de 3 semanas de edad, la dosis de 100 mcg/kg/día de linaclotida fue bien tolerada, pero ocurrieron muertes después de una dosis oral única de 600 mcg/kg.

8.5 Uso geriátrico

Síndrome del colon irritable con estreñimiento (IBS-C)

De 2,219 pacientes con IBS-C en los estudios clínicos controlados con placebo de LINZESS (Ensayos 1, 2 y 6), 154 (7 %) tenían 65 años de edad o más, mientras que 34 (2 %) tenían 75 años de edad y más. Los estudios clínicos de LINZESS no

incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Estreñimiento idiopático crónico (CIC)

De los 2,498 pacientes con CIC en los estudios clínicos controlados con placebo de LINZESS (Ensayos 3, 4 y 5), 273 (11 %) tenían 65 años de edad o más, mientras que 56 (2 %) tenían 75 años de edad o más. Los estudios clínicos de LINZESS no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años y más como para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, se debe tener prudencia al seleccionar la dosis para un paciente de edad avanzada, la cual debe reflejar la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos.

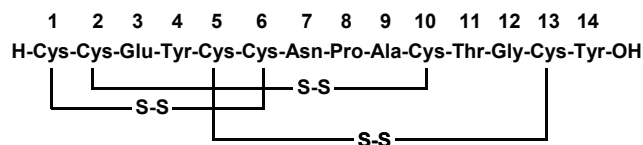
10 SOBREDOSIS

Se administraron dosis únicas de 2,897 mcg de LINZESS a 22 sujetos sanos; el perfil de seguridad en estos sujetos fue congruente con el de la población general tratada con LINZESS, siendo la diarrea la reacción adversa informada con mayor frecuencia.

11 DESCRIPCIÓN

LINZESS (linaclotida) es un agonista de guanilato ciclasa C (G-CC). La linaclotida es un péptido de 14 aminoácidos con el siguiente nombre químico: L-cisteinil-L-cisteinil-L-glutamil-L-tirosil-L-cisteinil-L-cisteinil-L-asparaginil-L-prolil-L-alanil-L-cisteinil-L-treonil-glicil-L-cisteinil-L-tirosina, cíclico (1-6), (2-10) (5-13)-tris (disulfuro).

La fórmula molecular de linaclotida es C₅₉H₇₉N₁₅O₂₁S₆ y su peso molecular es 1526.8. A continuación, se muestra la secuencia de aminoácidos para linaclotida:



La linaclotida es un polvo amorfo, de color blanco a blanquecino. Es ligeramente soluble en agua y cloruro de sodio acuoso (0.9 %). LINZESS contiene esferas recubiertas de linaclotida en cápsulas de gelatina dura. LINZESS está disponible en cápsulas de 72 mcg, 145 mcg y 290 mcg para administración oral.

Los ingredientes inactivos de las cápsulas de 72 mcg de LINZESS incluyen cloruro de calcio dihidrato, L-histidina, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico y talco. Los componentes de la cubierta exterior de la cápsula incluyen gelatina y dióxido de titanio.

Los ingredientes inactivos de las cápsulas de 145 mcg y 290 mcg de LINZESS incluyen cloruro de calcio dihidrato, hipromelosa, L-leucina y celulosa microcristalina. Los componentes de la cubierta exterior de la cápsula incluyen gelatina y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La linaclotida está estructuralmente relacionada con la guanilina y la uroguanilina humanas y funciona como un agonista de guanilato ciclasa C (GC-C). Tanto la linaclotida como su metabolito activo se unen a la GC-C y actúan localmente en la superficie luminal del epitelio intestinal. La activación de GC-C produce un aumento en las concentraciones intracelulares y extracelulares de guanosina monofosfato cíclica (GMPc). La elevación de GMPc intracelular estimula la secreción de cloruro y bicarbonato en la luz intestinal, principalmente a través de la activación del canal iónico del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR), lo que produce un aumento del líquido intestinal y un tránsito acelerado. En modelos animales, se ha demostrado que la administración de linaclotida acelera el tránsito GI y reduce el dolor intestinal.

En un modelo animal de dolor visceral, linaclotida redujo la contracción muscular abdominal y disminuyó la actividad de los nervios que sienten el dolor al aumentar la GMPc extracelular.

12.2 Farmacodinámica

Efecto de los alimentos

Tomar LINZESS inmediatamente después de un desayuno rico en grasas provocó heces más blandas y una mayor frecuencia de heces en comparación con tomarlo en ayunas [*consulte Posología y administración (2.1, 2.2)*]. En ensayos clínicos, LINZESS se administró con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de una comida, aproximadamente a la misma hora cada día.

12.3 Farmacocinética

Absorción

LINZESS se absorbe mínimamente con una disponibilidad sistémica insignificante después de la administración oral. Las concentraciones de linaclotida y su

metabolito activo en plasma están por debajo del límite de cuantificación después de la administración de dosis orales de 72 mcg, 145 mcg o 290 mcg. Por lo tanto, no se pueden calcular los parámetros farmacocinéticos estándar, como el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{max}) y la semivida (t_{1/2}).

Efecto de los alimentos

No se detectaron ni linaclotida ni su metabolito activo en el plasma después de la administración de 290 mcg de LINZESS una vez al día durante 7 días, tanto sin alimentos como con alimentos, en sujetos sanos.

Distribución

Debido a que las concentraciones plasmáticas de linaclotida después de las dosis orales recomendadas no son mensurables, no se espera que linaclotida se distribuya a los tejidos en ninguna medida clínicamente relevante.

Eliminación

Metabolismo

Linaclotida se metaboliza dentro del tracto gastrointestinal como su metabolito principal activo por pérdida de la fracción de tirosina terminal. Tanto linaclotida como el metabolito se degradan proteolíticamente dentro de la luz intestinal como péptidos más pequeños y aminoácidos naturales.

Excreción

La recuperación de péptidos activos en las muestras de heces de sujetos sanos con alimentos y en ayunas después de la administración de 290 mcg de LINZESS una vez al día durante siete días promedió alrededor del 5 % (en ayunas) y alrededor del 3 % (con alimentos) y todos ellos como metabolito activo.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal y hepática

No se espera que la insuficiencia renal o hepática afecte la depuración de linaclotida o el metabolito activo, ya que el metabolismo de linaclotida se produce dentro del tracto gastrointestinal, y las concentraciones plasmáticas no son mensurables en el plasma después de la administración de la dosis recomendada.

Estudios de interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con LINZESS. Las exposiciones sistémicas del fármaco y el metabolito activo son insignificantes después de la administración oral.

Linaclotida no interactúa con el sistema enzimático del citocromo P450 en función de los resultados de estudios *in vitro*. Además, linaclotida no interactúa con transportadores de eflujo y captación comunes (incluido el transportador de eflujo, glucoproteína P [P-gp]). En función de estos datos *in vitro*, no se prevén interacciones farmacológicas a través de la modulación de enzimas CYP o transportadores comunes.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

En estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración, linaclotida no fue tumorigénica en ratas con dosis de hasta 3,500 mcg/kg/día ni en ratones con dosis de hasta 6,000 mcg/kg/día. La dosis máxima recomendada en seres humanos es de aproximadamente 5 mcg/kg/día en función de un peso corporal de 60 kg. Se logró una exposición sistémica limitada a linaclotida y su metabolito activo en los niveles de dosis evaluados en animales, mientras que no hubo exposición detectable en seres humanos. Por lo tanto, las dosis en animales y seres humanos no deben compararse directamente para evaluar la exposición relativa.

Mutagenia

Linaclotida no fue genotóxica en un análisis de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro* ni en un análisis de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana cultivados.

Deterioro de la fertilidad

Linaclotida no tuvo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 100,000 mcg/kg/día.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Síndrome del colon irritable con estreñimiento (IBS-C) en adultos

La eficacia de LINZESS para el tratamiento de IBS-C se estableció en dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados y multicéntricos en pacientes adultos (Ensayos 1 [NCT00948818] y 2 [NCT00938717]). Un total de 800 pacientes en el Ensayo 1 y 804 pacientes en el Ensayo 2 [edad media general de 44 años (rango de 18 a 87 años), 90 % mujeres, 77 % blancos, 19 % negros y 12 % hispanos] recibieron tratamiento con 290 mcg de LINZESS o placebo una vez al día y fueron evaluados para determinar la eficacia. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de la Roma II para el IBS y se requirió que, durante el período inicial de 2 semanas, cumplieran con los siguientes criterios:

- Un puntaje medio de dolor abdominal de al menos 3 en una escala de calificación numérica de 0 a 10 puntos.
- Menos de 3 deposiciones espontáneas completas (Complete Spontaneous Bowel Movements, CSBM) por semana (una CSBM es una deposición espontánea [Spontaneous Bowel Movement, SBM] que está asociada con una sensación de evacuación completa; una SBM es una deposición que ocurre en ausencia del uso de laxantes).
- Menor o igual a 5 SBM por semana.

Los diseños del ensayo fueron idénticos durante las primeras 12 semanas y, a partir de entonces, difirieron solo en que el Ensayo 1 incluyó un período de retiro aleatorizado (randomized withdrawal, RW) de 4 semanas, y el Ensayo 2 continuó durante 14 semanas adicionales (26 semanas en total) de tratamiento doble ciego. Durante los ensayos, se permitió a los pacientes continuar con dosis estables de laxantes a granel o ablandadores de heces, pero no se les permitió tomar laxantes, bismuto, agentes procinéticos u otros fármacos para tratar el IBS-C o el estreñimiento crónico.

La eficacia de LINZESS se evaluó mediante análisis generales de pacientes con respuesta y criterios de valoración de cambio con respecto al inicio. Los resultados de los criterios de valoración se basaron en la información que los pacientes proporcionaron diariamente en los diarios.

Los 4 criterios de valoración principales de respuesta de eficacia se basaron en que un paciente tuvo una respuesta semanal durante al menos 9 de las primeras 12 semanas de tratamiento o al menos 6 de las primeras 12 semanas de tratamiento. Para el criterio de valoración principal combinado de 9 de 12 semanas de respuesta, un paciente tuvo que tener al menos una reducción del 30 % desde el inicio en el dolor abdominal medio, al menos 3 CSBM y un aumento de al menos 1 CSBM desde el inicio, todos en la misma semana, durante al menos 9 de las primeras 12 semanas de tratamiento. Cada uno de los 2 componentes del criterio de valoración combinado de pacientes con respuesta de 9 de 12 semanas, dolor abdominal y CSBM, también fue un criterio de valoración principal.

Para el criterio de valoración principal de respuesta combinado de 6 de 12 semanas, un paciente tuvo que tener una reducción de al menos el 30 % desde el inicio en el dolor abdominal medio y un aumento de al menos 1 CSBM desde el inicio, todos en la misma semana, durante al menos 6 de las primeras 12 semanas de tratamiento. Para ser considerados un paciente con respuesta para este análisis, los pacientes no debían tener al menos 3 CSBM por semana.

Los resultados de eficacia para los criterios de valoración de respuesta de 9 de 12 semanas y 6 de 12 semanas se muestran en las Tablas 3 y 4, respectivamente. En ambos ensayos, la proporción de pacientes que respondieron a 290 mcg de LINZESS fue estadística y significativamente mayor que con placebo.

Tabla 3: Tasas de eficacia de los pacientes con respuesta en los dos ensayos controlados con placebo de adultos con IBS-C (Ensayo 1 y 2): al menos 9 de 12 semanas

	Ensayo 1			Ensayo 2		
	LINZESS 290 mg una vez al día (N = 405)	Placebo (N = 395)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)	LINZESS 290 mg una vez al día (N = 401)	Placebo (N = 403)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Paciente con respuesta combinada* (dolor abdominal y paciente con respuesta de CSBM)	12 %	5 %	7 % [3.2 %, 10.9 %]	13 %	3 %	10 % [6.1 %, 13.4 %]
Paciente con respuesta al dolor abdominal* (≥30 % de reducción del dolor abdominal)	34 %	27 %	7 % [0.9 %, 13.6 %]	39 %	20 %	19 % [13.2 %, 25.4 %]
Paciente con respuesta de CSBM* (≥3 CSBM y aumento ≥1 CSBM desde el inicio)	20 %	6 %	13 % [8.6 %, 17.7 %]	18 %	5 %	13 % [8.7 %, 17.3 %]

* Criterios de valoración principales:
Nota: Análisis basados en las primeras 12 semanas de tratamiento para los Ensayos 1 y 2.
IC: intervalo de confianza.

Tabla 4: Tasas de eficacia de los pacientes con respuesta en los dos ensayos controlados con placebo de adultos con IBS-C (Ensayo 1 y 2): al menos 6 de 12 semanas

	Ensayo 1			Ensayo 2		
	LINZESS 290 mg una vez al día (N = 405)	Placebo (N = 395)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)	LINZESS 290 mg una vez al día (N = 401)	Placebo (N = 403)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Paciente con respuesta combinada* (dolor abdominal y paciente con respuesta de CSBM)	34 %	21 %	13 % [6.5 %, 18.7 %]	34 %	14 %	20 % [14.0 %, 25.5 %]
Paciente con respuesta al dolor abdominal** (≥30 % de reducción del dolor abdominal)	50 %	37 %	13 % [5.8 %, 19.5 %]	49 %	34 %	14 % [7.6 %, 21.1 %]
Paciente con respuesta de CSBM** (Aumento ≥1 CSBM desde el inicio)	49 %	30 %	19 % [12.4 %, 25.7 %]	48 %	23 %	25% [18.7 %, 31.4 %]

* Criterio de valoración principal, ** Criterios de valoración secundarios.
Nota: Análisis basados en las primeras 12 semanas de tratamiento para los Ensayos 1 y 2.
IC: intervalo de confianza.

En cada ensayo, se observó una mejora desde el inicio en el dolor abdominal y la frecuencia de CSBM durante las primeras 12 semanas de los períodos de tratamiento. Para el cambio desde el inicio en la escala de dolor abdominal de 11 puntos, los 290 mcg de LINZESS comenzaron a separarse del placebo en la primera semana. Los efectos máximos se observaron en las semanas 6 a 9 y se mantuvieron hasta el final del estudio. La diferencia media de tratamiento con respecto al placebo en la semana 12 fue una disminución en el puntaje de dolor de aproximadamente 1.0 punto en ambos ensayos (usando una escala de 11 puntos). El efecto máximo en la frecuencia de CSBM ocurrió dentro de la primera semana, y para el cambio desde el inicio en la frecuencia de CSBM en la semana 12, la diferencia entre placebo y LINZESS fue de aproximadamente 1.5 CSBM por semana en ambos ensayos.

En cada ensayo, además de las mejorías en el dolor abdominal y la frecuencia de CSBM durante las primeras 12 semanas del período de tratamiento, se observaron mejorías en lo siguiente cuando se comparó LINZESS con placebo: Frecuencia de la SBM [SBM/semana], consistencia de las heces [según la medición de la Escala de la forma de las heces de Bristol (Bristol Stool Form Scale, BSFS)] y cantidad de esfuerzo con las deposiciones [cantidad de tiempo que se empuja o esfuerzo físico para pasar las heces].

Durante el período de retiro aleatorizado de 4 semanas en el Ensayo 1, los pacientes que recibieron LINZESS durante el período de tratamiento de 12 semanas fueron aleatorizados nuevamente para recibir placebo o continuar el tratamiento con 290 mcg de LINZESS. En los pacientes tratados con LINZESS aleatorizados nuevamente al placebo, la frecuencia de CSBM y la gravedad del dolor abdominal regresaron al valor inicial en el plazo de 1 semana y no provocaron un empeoramiento en comparación con el valor inicial. Los pacientes que continuaron recibiendo LINZESS mantuvieron su respuesta a la terapia durante las 4 semanas adicionales. Los pacientes que recibieron placebo y fueron asignados a LINZESS tuvieron un aumento en la frecuencia de CSBM y una disminución en los niveles de dolor abdominal que fueron similares a los niveles observados en pacientes que recibieron LINZESS durante el período de tratamiento.

El Ensayo 6 (NCT03573908) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluó la seguridad y la eficacia de LINZESS en pacientes con IBS-C durante un período de tratamiento de 12 semanas seguido de un período de retiro aleatorizado de 4 semanas. Un total de 614 pacientes (edad media general de 47 años [rango de 18 a 85 años], 81 % mujeres, 63 % blancos, 24 % negros y 27 % hispanos) recibieron tratamiento con 290 mcg de LINZESS o placebo una vez al día y todos cumplieron los criterios de Roma III para IBS-C.

La eficacia de LINZESS se evaluó utilizando un criterio de valoración principal basado en el puntaje abdominal medio (compuesto de distensión abdominal, molestia abdominal y dolor abdominal) durante 12 semanas. El criterio de valoración secundario fue un análisis de pacientes con respuesta basado en una mejora de al menos 2.5 puntos en el puntaje abdominal desde el inicio durante al menos 6 de 12 semanas, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Criterios de valoración de eficacia en un ensayo controlado con placebo de adultos con IBS-C (Ensayo 6): Cambio general desde el inicio en el puntaje abdominal y tasas de pacientes con respuesta durante al menos 6 de 12 semanas

	Ensayo 6		
	LINZESS 290 mg una vez al día (N = 306)	Placebo (N = 308)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Puntaje abdominal inicial	6.4	6.5	
Cambio medio de mínimos cuadrados a 12 semanas desde el inicio en el puntaje abdominal*	-1.9	-1.2	-0.7 [-1.0, -0.4]
Puntaje abdominal en pacientes con respuesta 6 a 12 semanas**	34 %	18.5 %	15.5 % [8.6 %, 22.3 %]

* Criterio de valoración principal, ** Criterio de valoración secundario.
Cada síntoma abdominal se calificó en una escala de calificación numérica de 0 a 10 puntos, donde 0 = sin [síntoma] y 10 = el peor [síntoma] posible.
IC: intervalo de confianza.

14.2 Estreñimiento idiopático crónico (CIC) en adultos

La eficacia de LINZESS para el tratamiento de CIC se estableció en dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados y multicéntricos en pacientes adultos (Ensayos 3 y 4). Un total de 642 pacientes en el Ensayo 3 y 630 pacientes en el Ensayo 4 (edad media general de 48 años [rango de 18 a 85 años], 89 % mujeres, 76 % blancos, 22 % negros y 10 % hispanos) recibieron tratamiento con 145 mcg, 290 mcg de LINZESS o placebo una vez al día y fueron evaluados para determinar la eficacia. Todos los pacientes cumplieron con los criterios modificados de Roma II para estreñimiento funcional. Los criterios modificados de Roma II fueron menos de 3 deposiciones espontáneas (SBM) por semana y 1 de los siguientes síntomas durante al menos 12 semanas, que no necesitan ser consecutivos, en los 12 meses anteriores:

- Esfuerzo durante más del 25 % de las deposiciones.
- Heces abultadas o duras durante más del 25 % de las deposiciones.
- Sensación de evacuación incompleta durante más del 25 % de las deposiciones.

Los pacientes también debían tener menos de 3 CSBM por semana y menos de 6 SBM o igual cifra por semana durante un período inicial de 2 semanas. Los pacientes fueron excluidos si cumplían con los criterios de IBS-C o tenían retención fecal que requería tratamiento en la sala de emergencias.

Los diseños del ensayo fueron idénticos durante las primeras 12 semanas. El Ensayo 3 también incluyó un período adicional de retiro aleatorizado (RW) de 4 semanas. Durante los ensayos, se permitió a los pacientes continuar con dosis estables de laxantes a granel o ablandadores de heces, pero no se les permitió tomar laxantes, bismuto, agentes procinéticos u otros fármacos para tratar el estreñimiento crónico.

La eficacia de LINZESS se evaluó mediante un análisis de pacientes con respuesta y criterios de valoración de cambio con respecto al inicio. Los resultados de los criterios de valoración se basaron en la información que los pacientes proporcionaron diariamente en los diarios.

Un paciente con respuesta de CSBM en los ensayos de CIC se definió como un paciente que tuvo al menos 3 CSBM y un aumento de al menos 1 CSBM con respecto al inicio en una semana dada durante al menos 9 semanas del período de tratamiento de 12 semanas. Las tasas de pacientes con respuesta del CSBM se muestran en la Tabla 6. Durante los ensayos individuales, doble ciego, controlados con placebo, 290 mcg de LINZESS no ofrecieron de manera consistente un beneficio adicional del tratamiento clínicamente significativo con respecto al placebo en comparación con el observado con la dosis de 145 mcg de LINZESS. Por lo tanto, la dosis de 145 mcg es la dosis recomendada. En la Tabla 6, solo se presentan los datos de la dosis aprobada de 145 mcg de LINZESS.

En los Ensayos 3 y 4, la proporción de pacientes que tuvieron respuesta de CSBM fue estadística y significativamente mayor con la dosis de 145 mcg de LINZESS que con placebo.

Tabla 6: Tasas de eficacia de los pacientes con respuesta en los dos ensayos controlados con placebo de adultos con CIC (Ensayo 3 y 4): al menos 9 de 12 semanas

	Ensayo 3			Ensayo 4		
	LINZESS 145 mcg una vez al día (N = 217)	Placebo (N = 209)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)	LINZESS 145 mcg una vez al día (N = 213)	Placebo (N = 215)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Paciente con respuesta de CSBM* (≥3 CSBM y aumento ≥1 CSBM desde el inicio)	20 %	3 %	17 % (11.0 %, 22.8 %)	15 %	6 %	10 % (4.2 %, 15.7 %)

* Criterio de valoración principal
IC = intervalo de confianza.

La frecuencia de CSBM alcanzó el nivel máximo durante la semana 1 y también se demostró durante el resto del período de tratamiento de 12 semanas en el Ensayo 3 y el Ensayo 4. Para el cambio medio desde el inicio en la frecuencia de CSBM en la semana 12, la diferencia entre placebo y LINZESS fue de aproximadamente 1.5 CSBM.

En promedio, los pacientes que recibieron LINZESS en los 2 ensayos tuvieron mejoras significativamente mayores en comparación con los pacientes que recibieron placebo en la frecuencia de deposiciones (CSBM/semana y SBM/semana) y la consistencia de las heces (según lo medido por la BSFS).

En cada ensayo, además de las mejoras en la frecuencia de CSBM durante las primeras 12 semanas del período de tratamiento, se observaron mejoras en cada uno de los siguientes aspectos cuando se comparó LINZESS con placebo: frecuencia de la SBM (SBM/semana), consistencia de las heces (según la medición de la BSFS) y cantidad de esfuerzo con las deposiciones (cantidad de tiempo que se empuja o esfuerzo físico para eliminar las heces).

Durante el período de retiro aleatorizado de 4 semanas en el Ensayo 3, los pacientes que recibieron LINZESS durante el período de tratamiento de 12 semanas fueron aleatorizados nuevamente para recibir placebo o continuar el tratamiento con la misma dosis de LINZESS tomada durante el período de tratamiento. En los pacientes tratados con LINZESS aleatorizados nuevamente al placebo, la frecuencia de CSBM y SBM regresó al valor inicial en el plazo de 1 semana y no produjo un empeoramiento en comparación con el valor inicial. Los pacientes que continuaron recibiendo LINZESS mantuvieron su respuesta a la terapia durante las 4 semanas adicionales. Los pacientes que recibieron placebo y fueron asignados a LINZESS tuvieron un aumento en la frecuencia de CSBM y SBM similar a los niveles observados en pacientes que recibieron LINZESS durante el período de tratamiento.

Se estableció una dosis de 72 mcg de LINZESS en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico en pacientes adultos (Ensayo 5). Un total de 1,223 pacientes (edad media general de 46 años [rango de 18 a 90 años], 77 % mujeres, 71 % blancos, 24 % negros y 43 % hispanos) recibieron tratamiento con 72 mcg de LINZESS o placebo una vez al día y fueron evaluados para determinar la eficacia. Todos los pacientes cumplieron con los criterios modificados de Roma III para estreñimiento funcional. El Ensayo 5 fue idéntico a los Ensayos 3 y 4 durante las primeras 12 semanas. La eficacia de la dosis de 72 mcg se evaluó utilizando un análisis de pacientes con respuesta donde un paciente con respuesta de CSBM se definió como un paciente que tuvo al menos 3 CSBM y un aumento de al menos 1 CSBM con respecto al inicio en una semana dada durante al menos 9 semanas del período de tratamiento de 12 semanas, que fue el mismo que el definido en los Ensayos 3 y 4. Las tasas de respuesta para el criterio de valoración de pacientes con respuesta de CSBM fueron del 13 % para 72 mcg de LINZESS y del 5 % para placebo. La diferencia entre 72 mcg de LINZESS y placebo fue del 9 % (IC del 95 %: 4.8 %, 12.5 %).

Se realizó un análisis por separado utilizando una definición alternativa de pacientes con respuesta de CSBM. Un paciente con respuesta de CSBM se definió como un paciente que tuvo al menos 3 CSBM y un aumento de al menos 1 CSBM con respecto al inicio en una semana dada durante al menos 9 semanas del período de tratamiento de 12 semanas y al menos 3 de las últimas 4 semanas del período de tratamiento. Las tasas de respuesta para el criterio de valoración de pacientes con respuesta de CSBM fueron del 12 % para 72 mcg de LINZESS y del 5 % para placebo. La diferencia entre 72 mcg de LINZESS y placebo fue del 8 % (IC del 95 %: 3.9 %, 11.5 %).

14.3 Estreñimiento funcional (FC) en niños y adolescentes de 6 a 17 años

La eficacia de LINZESS para el tratamiento del FC en niños y adolescentes de 6 a 17 años se estableció en un ensayo clínico de 12 semanas, doble ciego, controlado

con placebo, aleatorizado, multicéntrico (Ensayo 7; NCT04026113). Un total de 328 pacientes recibieron tratamiento con 72 mcg de LINZESS o placebo una vez al día y se evaluó su eficacia. Los pacientes del ensayo tenían una media de edad de 11 años (rango de 6 a 17 años); el 55 % eran mujeres; el 45 % se identificó como hispano o latino; el 70 % se identificó como blanco, el 26 % como negro o afroamericano, el 2 % como asiático y el 2 % se identificó como otro grupo racial. Para la inscripción en el ensayo, se modificaron los criterios de Roma III para el FC infantil/adolescente para exigir que los pacientes tuvieran menos de 3 deposiciones espontáneas (Spontaneous Bowel Movements, SBM) por semana (definidas como una deposición [Bowel Movement, BM] que se produjera en ausencia de uso laxante, enema o supositorio el día calendario de la BM o antes de esta) y 1 o más de los siguientes criterios al menos una vez por semana durante al menos 2 meses antes de la visita de selección:

- Antecedentes de retención de heces o retención excesiva voluntaria de heces
- Antecedentes de deposiciones dolorosas o duras (BM)
- Antecedentes de heces de gran diámetro que puedan obstruir el inodoro
- Presencia de una gran masa fecal en el recto
- Al menos 1 episodio de incontinencia fecal por semana

Los pacientes también debían tener un promedio de menos de 3 SBM por semana durante un período inicial de 2 semanas. Los pacientes fueron excluidos si cumplían con los criterios de IBS-C pediátrico o tenían retención fecal. Se permitió a los pacientes continuar con dosis previamente estables de laxantes a granel, fibra, ablandadores de heces o probióticos. Durante el ensayo, los pacientes podían usar bisacodilo o senna según fuera necesario, pero no se les permitió tomar otros laxantes, bismuto, procinéticos u otros fármacos para tratar el estreñimiento funcional.

La eficacia de LINZESS en el tratamiento del FC en niños y adolescentes de 6 a 17 años se evaluó utilizando criterios de valoración de cambio respecto al inicio. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio a las 12 semanas desde el inicio en la tasa de frecuencia de SBM. Los resultados demostraron que los pacientes que recibieron LINZESS tuvieron mejorías estadísticamente significativas en comparación con el placebo, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Criterio de valoración de la eficacia en el ensayo controlado con placebo de pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con FC (Ensayo 7): cambio a las 12 semanas respecto al inicio en la tasa de frecuencia de SBM (SBM/semana)

	Ensayo 7		
	LINZESS 72 mcg una vez al día (N = 164)	Placebo (N = 164)	Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)
Tasa de frecuencia de SBM inicial	1.2	1.3	
Cambio medio de mínimos cuadrados a 12 semanas desde el inicio en la tasa de frecuencia de SBM*	2.6	1.3	1.3 [0.7, 1.8]

* Criterio de valoración principal.
IC: intervalo de confianza.

La frecuencia de SBM mejoró durante la semana 1 y se mantuvo durante el resto del período de tratamiento de 12 semanas.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Concentración de la cápsula de LINZESS	Descripción	Embalaje	Número de NDC
72 mcg	Cápsulas de gelatina dura de color blanco a blanquecino opaco con la impresión "FL 72" en gris	Frascos de 30	0456-1203-30
145 mcg	Cápsulas de gelatina dura de color blanco a blanquecino opaco con la impresión "FL 145" en gris	Frascos de 30	0456-1201-30
290 mcg	Cápsulas de gelatina dura de color blanco a blanquecino opaco, con la impresión "FL 290" en gris	Frascos de 30	0456-1202-30

Almacenamiento

Conservar a 25 °C (77 °F): se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada según la USP].

Mantenga LINZESS en el envase original. No subdivida ni vuelva a empacar. Debe estar protegido de la humedad. No retire el desecante del envase. Mantenga los frascos bien cerrados en un lugar seco.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Aconseje a los pacientes lo siguiente:

Diarrea

- Interrumpir LINZESS y comunicarse con su proveedor de atención médica si experimentan dolor abdominal inusual o intenso, o diarrea intensa, especialmente si se combina con hematoquecia o melena [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Ingestión accidental

- La ingestión accidental de LINZESS en niños, especialmente en pacientes menores de 2 años de edad, puede provocar diarrea y deshidratación graves. Indique a los pacientes que tomen medidas para almacenar LINZESS de forma segura y fuera del alcance de los niños, y que desechen el LINZESS no utilizado [consulte *Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Instrucciones de administración y manipulación

- Tome LINZESS una vez al día con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de una comida aproximadamente a la misma hora cada día [consulte *Posología y administración (2.2)*].
- Si se omite una dosis, saltee la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.
- Trague las cápsulas de LINZESS enteras. No aplaste ni mastique las cápsulas ni su contenido.
- En el caso de los pacientes que no pueden tragar la cápsula entera, las cápsulas de LINZESS pueden abrirse y administrarse por vía oral en puré de manzana o con agua embotellada, o administrarse con agua a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía, como se describe en la Guía del medicamento.
- Mantenga LINZESS en el envase original. No subdivida ni vuelva a empacar. Debe estar protegido de la humedad. No retire el desecante del envase. Mantenga los frascos cerrados herméticamente en un lugar seco.

Comercializado por:

AbbVie, Inc. Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
North Chicago, IL 60064 Boston, MA, 02110

© 2023 AbbVie y Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.

LINZESS y su diseño son marcas comerciales registradas de Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Para obtener más información, visite el sitio www.LINZESS.com o llame al 1-800-678-1605.

V5.1USPI1201

LAB-9523 ENGLISH MASTER

LAB-9569 SPANISH MASTER

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
LINZESS® (lin-ZESS)
(linaclotida)
cápsulas, para uso oral**

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LINZESS?

- No se debe administrar LINZESS a niños menores de 2 años. Podría causarles daño.

Consulte la sección “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LINZESS?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es LINZESS?

LINZESS® (linaclotida) es un medicamento recetado que se utiliza para tratar:

- el síndrome del IBS-C (irritable bowel syndrome with constipation [intestino irritable con estreñimiento]) en adultos;
- el CIC (chronic idiopathic constipation [estreñimiento idiopático crónico]) en adultos. “Idiopático” significa que se desconoce la causa del estreñimiento;
- el FC (functional constipation [estreñimiento funcional]) en niños y adolescentes de 6 a 17 años.

Se desconoce si LINZESS es seguro y eficaz en niños menores de 6 años que tienen estreñimiento funcional o en niños que tienen IBS-C menores de 18 años.

¿Quiénes no deben tomar LINZESS?

- **No se debe administrar LINZESS a niños menores de 2 años. Podría causarles daño.** LINZESS puede ocasionar diarrea grave y su hijo podría sufrir deshidratación grave (pérdida de una gran cantidad de agua y sal del cuerpo).
- No tome LINZESS si un médico le ha dicho que tiene un bloqueo intestinal (obstrucción intestinal).

Antes de tomar LINZESS, informe a su médico acerca de todas las afecciones médicas que tenga, lo que incluye que usted:

- estuviera embarazada o planificara quedar embarazada. Se desconoce si LINZESS puede dañar a un bebé en gestación;
- estuviera amamantando o planificara hacerlo. Usted y su médico deben decidir si va a recibir LINZESS y va a amamantar.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que esté utilizando, incluidos medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo debo tomar LINZESS?

- Tome LINZESS exactamente como lo indique su médico.
- Tome LINZESS 1 vez por día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de una comida, aproximadamente a la misma hora cada día. También debe esperar 30 minutos antes de comer si toma LINZESS con puré de manzana o mezclado con agua.
- Si omite una dosis, saltee la dosis omitida. Solo tome la dosis siguiente en el horario habitual. No tome 2 dosis al mismo tiempo.
- Las cápsulas de LINZESS deben tragarse enteras. No triture ni mastique LINZESS.
 - Los pacientes que no puedan tragar las cápsulas de LINZESS enteras pueden abrir la cápsula de LINZESS y espolvorear las esferas de LINZESS sobre puré de manzana o mezclar LINZESS con agua embotellada antes de tragar.

Se desconoce si LINZESS es seguro y eficaz al espolvorearlo sobre otros alimentos o mezclarlo con otros líquidos.

Tomar LINZESS en puré de manzana:

- Coloque 1 cucharadita de puré de manzana a temperatura ambiente en un recipiente limpio. Abra la cápsula LINZESS y espolvoree todas las esferas de LINZESS en el puré de manzana.
- Trague de inmediato todas las esferas de LINZESS y el puré de manzana. No conserve el puré de manzana para su uso posterior.
- No mastique las esferas de LINZESS.

Tomar LINZESS en agua:

- Vierta 1 onza (30 ml) de agua embotellada a temperatura ambiente en un vaso limpio. Abra la cápsula LINZESS y espolvoree todas las esferas de LINZESS en el vaso de agua.
- Agite suavemente las esferas y el agua durante al menos 20 segundos.
- Trague de inmediato la mezcla de todas las esferas de LINZESS y el agua. No conserve la mezcla para su uso posterior.
- Si observa alguna esfera de LINZESS en el vaso, agregue otra onza (30 ml) de agua a las esferas en el vaso, agite durante al menos 20 segundos y trague de inmediato.

Tomar LINZESS en una sonda nasogástrica o de gastrostomía:

Reúna los suministros que necesitará para tomar su dosis de LINZESS. Su médico debe decirle qué tamaño de jeringa con punta de catéter necesitará para su dosis. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre cómo administrar LINZESS de la manera correcta.

- Abra la cápsula LINZESS y vierta todas las esferas LINZESS en un recipiente limpio con 1 onza (30 ml) de agua embotellada a temperatura ambiente.
- Agite suavemente las esferas y el agua durante al menos 20 segundos.
- Retire el émbolo de la jeringa con punta de catéter y, luego, vierta la esfera LINZESS y la mezcla de agua en la jeringa y vuelva a colocar el émbolo.
- Retire la tapa de la jeringa, inserte la punta de la jeringa en la sonda nasogástrica o de gastrostomía y empuje el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis.
- Si observa alguna esfera de LINZESS en el recipiente, agregue otra onza (30 ml) de agua a las esferas en el recipiente y repita el proceso.
- Después de administrar la dosis de LINZESS, enjuague la sonda nasogástrica o de gastrostomía con al menos 10 ml de agua.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LINZESS?

LINZESS puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- Consulte la sección “**¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LINZESS?**”.
- **La diarrea es el efecto secundario más frecuente de LINZESS y, a veces, puede ser grave.**
 - La diarrea a menudo comienza dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento con LINZESS.
 - **Deje de tomar LINZESS y llame a su médico de inmediato si tiene diarrea intensa durante el tratamiento con LINZESS.**

Entre otros efectos secundarios frecuentes de LINZESS en personas que tienen IBS-C y CIC, se incluyen:

- gases
- dolor en el área del estómago (abdomen)
- hinchazón o sensación de llenura o presión en el abdomen (distensión)

Llame a su médico o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato si presenta dolor inusual o intenso en el área del estómago (abdomen), especialmente si también tiene heces con sangre, rojas brillantes o heces negras que tienen el mismo aspecto que el alquitrán.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de LINZESS. Para obtener más información, consulte a su médico o a su farmacéutico.

Se le recomienda informar a la FDA (Food and Drug Administration [Administración de Alimentos y Medicamentos]) los efectos secundarios negativos de los fármacos de venta con receta. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar LINZESS?

- Almacene LINZESS a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- Mantenga LINZESS en el frasco en el que viene.
- El frasco de LINZESS contiene un paquete de desecante para ayudar a mantener el medicamento seco (protegerlo de la humedad). No retire el paquete de desecante del frasco.
- Mantenga el frasco de LINZESS bien cerrado y en un lugar seco.

Mantenga LINZESS y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de LINZESS.

A veces, los medicamentos se recetan con fines que no son los detallados en la Guía del medicamento. No use LINZESS para una afección para la cual no se recetó. No proporcione LINZESS a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño.

Puede pedirle a su farmacéutico o médico información acerca de LINZESS dirigida a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de LINZESS?

Ingrediente activo: linaclotida.

Ingredientes inactivos para las cápsulas de 145 mcg y 290 mcg: cloruro de calcio dihidrato, hipromelosa, L-leucina y celulosa microcristalina. Parte exterior de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio.

Ingredientes inactivos para las cápsulas de 72mcg: cloruro de calcio dihidrato, L-histidina, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico y talco. Parte exterior de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio.

LINZESS® es una marca comercial registrada de Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Comercializado por: AbbVie, Inc. North Chicago, IL 60064 y Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Boston, MA 02110

© 2023 AbbVie y Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite el sitio www.LINZESS.com o llame al 1-800-678-1605.

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Revisado: 6/2023

V4.0MG1201

LAB-9523 ENGLISH MASTER

LAB-9569 SPANISH MASTER

