

LINZESS®

(利那洛肽)口服胶囊

处方信息要点

这些要点并未涵盖安全有效地使用 LINZESS 所需的所有信息。请参阅 LINZESS 的完整处方信息。

LINZESS®(利那洛肽)口服胶囊
美国初始批准时间: 2012

警告: 2 岁以下儿童患者严重脱水风险
有关完整的加框警告, 请参阅完整的处方信息。

- LINZESS 禁止用于 2 岁以下患者; 在新生小鼠中, 利那洛肽曾因引起脱水而导致其死亡。(4、5.1、8.4)

近期重大变更

适应症和用途、功能性便秘 (1)	2023 年 6 月
用法用量, 功能性便秘 (2.1)	2023 年 6 月
用法用量 (2.2)	2023 年 6 月
警告和注意事项 (5.2)	2023 年 6 月

适应症和用途

LINZESS 是一种鸟苷酸环化酶 C 激动剂, 适用于治疗:

- 成人肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)。(1)
- 成人慢性特发性便秘 (CIC) (1)
- 6 至 17 岁儿童患者的功能性便秘 (FC)。(1)

用法用量

成人推荐剂量为:

- IBS-C: 每日一次口服 290 mcg。(2.1)
- CIC: 根据个体表现或耐受性, 每日一次口服 145 mcg 或每日一次口服 72 mcg。(2.1)

6 至 17 岁儿童患者的推荐剂量为:

- FC: 每日一次口服 72 mcg。(2.1)

用药说明 (2.2):

- 每天在大致相同的时间餐前至少 30 分钟空腹服用。
- 请勿压碎或咀嚼 LINZESS 胶囊或胶囊内容物。
- 对于难以整粒吞服胶囊或置有鼻胃管或胃造瘘管的患者, 请参阅完整处方信息, 了解有关打开胶囊并用苹果酱或水给药的说明。

剂型和规格

胶囊: 72 mcg、145 mcg 和 290 mcg (3)

禁忌症

- 2 岁以下的患者。(4、5.1、8.4)
- 已知或疑似机械性胃肠道梗阻患者。(4)

警告和注意事项

腹泻: 患者可能会出现重度腹泻。如果发生重度腹泻, 暂停用药, 并为患者补充水分。(5.2)

不良反应

- IBS-C 或 CIC 成人患者报告的最常见不良反应 ($\geq 2\%$) 为: 腹泻、腹痛、胃肠胀气和腹胀。(6.1)
- □ 6 至 17 岁 FC 儿童患者中报告的最常见不良反应 ($\geq 2\%$) 是腹泻。(6.1)

若要报告可疑不良反应, 请拨打 1-800-678-1605 联系 AbbVie, Inc. 或者拨打 1-800-FDA-1088 或访问 www.fda.gov/medwatch 联系美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)。

有关患者咨询信息和用药指南, 请参见 17。

修订日期: 2023 年 6 月

完整处方信息: 目录*

警告: 2 岁以下儿童患者严重脱水风险

- 1 适应症和用途
- 2 用法用量
 - 2.1 推荐剂量
 - 2.2 准备和用药说明
- 3 剂型和规格
- 4 禁忌症
- 5 警告和注意事项
 - 5.1 2 岁以下儿童患者严重脱水风险
 - 5.2 腹泻
- 6 不良反应
 - 6.1 临床试验经验
 - 6.2 上市后经验
- 8 特殊人群用药
 - 8.1 妊娠
 - 8.2 哺乳
 - 8.4 儿童用药
 - 8.5 老年人用药
- 10 用药过量
- 11 描述
- 12 临床药理学
 - 12.1 作用机制
 - 12.2 药效学
 - 12.3 药代动力学
- 13 非临床毒理学
 - 13.1 致癌性、致突变性、生育力受损
- 14 临床研究
 - 14.1 成人肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)
 - 14.2 成人慢性特发性便秘 (CIC)
 - 14.3 6 至 17 岁儿童患者的功能性便秘 (FC)
- 16 供应方式/贮藏和处理
- 17 患者咨询信息

* 未列出完整处方信息中省略的章节和小节。

完整处方信息

警告: 2 岁以下
儿童患者严重脱水风险

LINZESS 禁用于 2 岁以下患者; 在新生小鼠的非临床研究中, 临床相关的成人口服单剂量利那洛肽曾因引起脱水而导致死亡 [参见“禁忌症”(4)、“警告和注意事项”(5.1)、“特殊人群用药”(8.4)]。

1 适应症和用途

LINZESS 适用于治疗:

- 成人肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)
- 成人慢性特发性便秘 (CIC)
- 6 至 17 岁儿童患者的功能性便秘 (FC)

2 用法用量

2.1 推荐剂量

成人肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)

LINZESS 的推荐剂量为每日一次口服 290 mcg。

成人慢性特发性便秘 (CIC)

LINZESS 的推荐剂量为每日一次口服 145 mcg。根据个体表现或耐受性, 可使用每日一次 72 mcg 的剂量。

6 至 17 岁儿童患者的功能性便秘 (FC)

LINZESS 的推荐剂量为每日一次口服 72 mcg。

2.2 准备和用药说明

- 在每天大致相同的时间内餐前至少 30 分钟空腹服用 LINZESS。
- 如果漏服了一剂药物，请跳过漏服的剂量，并按照惯常时间服用下一剂药物。请勿同时服用 2 剂药物。
- 请勿压碎或咀嚼 LINZESS 胶囊或胶囊内容物。
- 整粒吞服 LINZESS 胶囊。
- 对于吞咽困难的患者，可打开 LINZESS 胶囊，并用苹果酱或水口服给药，或通过鼻胃管或胃造瘘管用水给药。将 LINZESS 药珠洒在其他软食上或其他液体中尚未经过测试。

混在苹果酱中口服给药：

- 将一茶匙室温苹果酱放入干净的容器中。
- 打开胶囊。
- 将全部内容物(药珠)撒在苹果酱上。
- 立即摄入全部内容物。请勿咀嚼药珠。请勿储存药珠-苹果酱混合物供以后使用。

混在水中口服给药：

- 将大约 30mL 室温瓶装水倒入干净的杯子中。
- 打开胶囊。
- 将全部内容物(药珠)洒入水中。
- 轻轻旋转药珠和水至少 20 秒。
- 立即吞下药珠和水的全部混合物。
- 再将另外 30mL 水倒入杯子中残留的任何药珠上，旋转 20 秒，然后立即吞服。
- 请勿储存药珠-水混合物供以后使用。

注意：药物在药珠的表面以包衣形式存在，然后从药珠上溶解于水中。药珠仍然可见，不会溶解。因此，无需摄入所有药珠即可服用完整剂量。

通过鼻胃管或胃造瘘管用水送服：

- 打开胶囊，将药珠全部倒入装有 30 mL 室温瓶装水的干净容器中。
- 轻轻旋转药珠至少 20 秒，以便混合。
- 将药珠和水的混合物抽入适当大小的冲洗灌注器中，并施加快速稳定的压力(10 mL/10 秒)以将注射器内容物推入管中。
- 再将另外 30 mL 水倒入容器中残留的任何药珠上，并重复该过程。
- 注入药珠-水混合物后，用至少 10 mL 水冲洗鼻胃管/胃造瘘管。

注意：无需冲洗所有药珠即可服用完整剂量。

3 剂型和规格

LINZESS 胶囊为白色至类白色，不透明：

- 72 mcg；“FL 72”灰色印记
- 145 mcg；“FL 145”灰色印记
- 290 mcg；“FL 290”灰色印记

4 禁忌症

LINZESS 禁用于：

- 2 岁以下患者，因存在严重脱水风险 [参见“警告和注意事项” (5.1)、“特殊人群用药” (8.4)]。
- 已知或疑似机械性胃肠道梗阻患者。

5 警告和注意事项

5.1 2 岁以下儿童患者严重脱水风险

LINZESS 禁用于 2 岁以下患者。在新生小鼠(相当于人类年龄约 0 至 28 天)中，由于年龄依赖性 GC-C 激动作用增强，利那洛肽导致体液分泌增加，这与脱水引起的前 24 小时内死亡率增加有关。在一项针对 2 至 18 岁以下儿童的临床研究中，GC-C 肠道表达并未呈年龄依赖性变化趋势；然而，对于 2 岁以下儿童，尚未有足够的 GC-C 肠道表达数据可用以评估这些患者发生腹泻的风险及其潜在严重后果 [参见“警告和注意事项” (5.2)、“特殊人群用药” (8.4)]。

5.2 腹泻

在成人中，在汇总 IBS-C 和 CIC 双盲安慰剂对照试验中，腹泻是 LINZESS 治疗患者最常见的不良反应。IBS-C 和 CIC 人群的腹泻发生率相似。在接受 145 mcg 和 290 mcg LINZESS 治疗的患者中，有 2% 报告重度腹泻，在接受 72 mcg LINZESS 治疗的 CIC 患者中，有 <1% 报告重度腹泻 [参见“不良反应” (6.1)]。

在接受 LINZESS 治疗的 6 至 17 岁 FC 儿童患者中也报告了腹泻。在一项双盲安慰剂对照试验中，腹泻是最常见的不良反应，4% 接受每日一次 72 mcg LINZESS 治疗的 6 至 17 岁儿童患者报告了腹泻。1 例接受 LINZESS 治疗的患者报告了重度腹泻 [参见不良反应 (6.1)]。

在上市后经验中，接受 LINZESS 治疗的患者曾报告重度腹泻伴头晕、晕厥、低血压和电解质异常(低钾血症和低钠血症)，并需要住院治疗或静脉输液。如果发生重度腹泻，暂停用药，并为患者补充水分。

6 不良反应

6.1 临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，所以特定药物在药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物在临床试验中观察到的发生率进行比较，并且可能与实践中观察到的发生率不符。

临床开发过程中的暴露量大约为 2570、2040 和 1220 例 IBS-C 或 CIC 成人患者分别接受了 6 个月或更长时间、1 年或更长时间、18 个月或更长时间的 LINZESS 治疗(非相互排斥)。

在所有研究中，各治疗组间的人口统计学特征相当 [参见“临床研究” (14.1, 14.2)]。

成人肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)

最常见的不良反应

下述数据反映了两项涉及 1605 例 IBS-C 成人患者的安慰剂对照临床试验中的 LINZESS 暴露量(试验 1 和 2) [参见“临床研究” (14.1)]。患者被随机分配接受安慰剂或 290 mcg LINZESS，每日一次，空腹服用，持续至多 26 周。表 1 列出了 LINZESS 治疗组中至少 2% 的 IBS-C 患者报告且发生率高于安慰剂组的不良反应发生率。

表 1：两项安慰剂对照试验(1 和 2) IBS-C 成人患者中最常见的不良反应^a

不良反应	LINZESS 290 mcg [N=807] %	安慰剂 [N=798] %
胃肠道		
腹泻	20	3
腹痛 ^b	7	5
胃肠胀气	4	2
腹胀	2	1
感染及侵袭性疾病		
病毒性胃肠炎	3	1
神经系统疾病		
头痛	4	3

^a：至少 2% 的 LINZESS 治疗患者报告且发生率高于安慰剂组

^b：“腹痛”术语包括腹痛、上腹痛和下腹痛。

另一项安慰剂对照试验涉及 614 例 IBS-C 患者，这些患者被随机分配接受安慰剂或 290 mcg LINZESS，每日一次，空腹服用，持续 12 周(试验 6)，所报告的不良反应与表 1 相似。

腹泻

在汇总的 IBS-C 关键性安慰剂对照试验中，腹泻是 LINZESS 治疗患者最常报告的不良反应。在这些试验中，20% 的 LINZESS 治疗患者报告腹泻，而安慰剂治疗组为 3%。2% 的 LINZESS 治疗患者报告重度腹泻，而安慰剂治疗组为低于 1%；5% 的 LINZESS 治疗患者因腹泻而停药，而安慰剂治疗组为低于 1%。报告的大多数腹泻病例在 LINZESS 治疗的前 2 周内开始 [参见“警告和注意事项” (5.2)]。

导致停药的不良反

在针对 IBS-C 患者的安慰剂对照试验中，9% 接受 LINZESS 治疗的患者和 3% 接受安慰剂治疗的患者由于不良反应而提前停药。在 LINZESS 治疗组中，由于不良反应而停药的最常见原因是腹泻 (5%) 和腹痛 (1%)。相比之下，安慰剂组不到 1% 的患者因腹泻或腹痛而停药。

导致减少剂量的不良反应

在开放标签、长期试验中，2147 例 IBS-C 患者每天接受 290 mcg LINZESS，持续长达 18 个月。在这些试验中，29% 的患者在发生不良反应后减少剂量或暂停用药，其中大多数为腹泻或其他胃肠道不良反应。

不太常见的不良反应

在 LINZESS 治疗组中，<2% 的患者报告排便急迫、大便失禁、呕吐和胃食管反流病，且发生率高于安慰剂治疗组。

成人慢性特发性便秘 (CIC)

最常见的不良反应

下述数据反映了涉及 1275 例 CIC 成人患者的两项双盲安慰剂对照临床试验(试验 3 和 4)中的 LINZESS 暴露量 [参见“临床研究” (14.2)]。患者被随机分配接受安慰剂或 145 mcg LINZESS 或 290 mcg LINZESS，每日一次，空腹服用，持续至少 12 周。表 2 列出了 145 mcg LINZESS 治疗组中至少 2% CIC 患者报告且发生率高于安慰剂治疗组的不良反应发生率。

表 2. 两项安慰剂对照试验(3 和 4)CIC 成人患者中最常见的不良反应^a

不良反应	LINZESS 145 mcg [N=430] %	安慰剂 [N=423] %
胃肠道		
腹泻	16	5
腹痛 ^b	7	6
胃肠胀气	6	5
腹胀	3	2
感染及感染类疾病		
上呼吸道感染	5	4
鼻窦炎	3	2

a: 至少 2% 的 LINZESS 治疗患者报告且发生率高于安慰剂组

b: “腹痛”术语包括腹痛、上腹痛和下腹痛。

在另一项安慰剂对照试验中评估了 72 mcg 剂量的安全性, 在该试验中, 1223 例患者被随机分配接受 72 mcg 或 145 mcg LINZESS 或安慰剂, 每日一次, 持续 12 周(试验 5)。

在试验 5 中, 在 LINZESS 治疗患者(LINZESS 72 mcg 组和 145 mcg 组均为 n=411)中发生率 ≥ 2% 且高于安慰剂组 (n=401) 发生率的不良反应为:

- 腹泻(LINZESS 72 mcg 组 19%; LINZESS 145 mcg 组 22%; 安慰剂组 7%)
- 腹胀(LINZESS 72 mcg 组 2%; LINZESS 145 mcg 组 1%; 安慰剂组 < 1%)

腹泻

在试验 3 和 4(汇总)和试验 5 中, 腹泻是 CIC 安慰剂对照研究中的 LINZESS 治疗患者最常报告的不良反应。

在所有试验中, 大多数报告的腹泻病例在 LINZESS 治疗的前 2 周内开始。

在 72 mcg LINZESS 治疗患者(试验 5)中, 不到 1% 报告重度腹泻, 在 145 mcg LINZESS 治疗患者(试验 3、4 和 5)中为 2%, 在安慰剂治疗患者(试验 3、4 和 5)中为不到 1% [参见“警告和注意事项”(5.2)]。

导致停药的不良反应

在针对 CIC 患者的安慰剂对照试验中, 接受 72 mcg LINZESS 治疗的患者中有 3%(试验 5)和接受 145 mcg 治疗的患者中有 5% 至 8%(试验 3、4 和 5)因不良反应而提前停药, 而在接受安慰剂治疗的患者中为不到 1% 至 4%(试验 3、4 和 5)。

在接受 72 mcg LINZESS 治疗的患者中, 由于不良反应而停药的最常见原因是腹泻(试验 5 中为 2%), 在接受 145 mcg LINZESS 治疗的患者中, 由于不良反应而停药的最常见原因是腹泻(试验 3、4 和 5 中为 3% 至 5%)和腹痛(试验 3 和 4 中为 1%)。相比之下, 安慰剂组不到 1% 的患者因腹泻或腹痛而停药(试验 3、4 和 5)。

导致减少剂量的不良反应

在开放标签、长期试验中, 1129 例 CIC 患者每天接受 290 mcg LINZESS, 持续长达 18 个月。在这些试验中, 27% 的患者在发生不良反应后减少剂量或暂停用药, 其中大多数为腹泻或其他胃肠道不良反应。

不太常见的不良反应

在 LINZESS 治疗组中, 不到 2% 的患者报告排便急迫、大便失禁、消化不良和病毒性胃肠炎, 且发生率高于安慰剂治疗组。

6 至 17 岁儿童患者的功能性便秘(FC)

在一项针对 6 至 17 岁 FC 儿童患者的为期 12 周的双盲、安慰剂对照临床试验(试验 7)中评估每日一次 72 mcg LINZESS 的安全性 [参见临床研究 (14.3)]。每个治疗组有 164 名患者。

腹泻是最常见的不良反应, 在 LINZESS 治疗患者中有 4% 报告, 而安慰剂治疗患者中有 2% 报告。LINZESS 治疗组中有 1 例患者报告重度腹泻并停止治疗。安慰剂治疗组中没有患者因重度腹泻而停止治疗。报告的大多数腹泻病例在 LINZESS 治疗的前 2 周内开始 [参见“警告和注意事项”(5.2)]。

LINZESS 组报告的其他不良反应发生率高于安慰剂组, 包括恶心(2 例患者)以及腹部不适和脱水(各 1 例患者)。

6.2 上市后经验

在 LINZESS 批准后使用期间, 发现了以下不良反应。由于这些反应来自未知数量人群的自愿报告, 因此无法准确估计其发生率或确定其与药物暴露的因果关系。

超敏反应: 过敏性休克、血管性水肿、皮疹(包括风团或荨麻疹)

胃肠道反应: 便血、恶心、直肠出血

8 特殊人群用药

8.1 妊娠

风险概述

利那洛肽及其活性代谢物口服给药后全身吸收可忽略不计 [参见“临床药理学”(12.3)], 预计母体用药不会导致胎儿暴露于药物。有关孕妇使用 LINZESS 的现有数据不足以作为任何药物相关性重大出生缺陷和流产风险提供相关信息。在动物发育研究中, 大鼠和兔在器官形成期间以远高于人最大推荐剂量的剂量口服利那洛肽, 未观察到对胚胎-胎仔发育的影响。在小鼠中观察到与胎仔形态影响相关的重度母体毒性(参见“数据”)。

对于适应症人群, 重大出生缺陷和流产的估计背景风险未知。所有妊娠都存在出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国一般人群中, 在临床确认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

数据

动物数据

在大鼠、兔和小鼠中研究了利那洛肽对胚胎-胎仔发育造成危害的可能性。妊娠兔在器官形成期间口服至少 40,000 mcg/kg/天的剂量水平导致重度母体毒性, 包括死亡、妊娠子宫和胎仔重量减少, 以及对胎仔形态的影响。小鼠口服 5,000 mcg/kg/天的剂量并未产生母体毒性或对胚胎-胎仔发育产生任何不良影响。在器官形成期间, 大鼠口服高达 100,000 mcg/kg/天和兔口服高达 40,000 mcg/kg/天并未产生母体毒性, 对胚胎-胎仔发育也没有任何影响。此外, 在器官形成至哺乳期间, 大鼠口服高达 100,000 mcg/kg/天的剂量未导致任何发育异常, 且直至后代成熟为止未对其生长、学习和记忆或生育能力产生任何影响。

基于 60 kg 体重, 人最大推荐剂量约为 5 mcg/kg/天。在器官形成期间, 在动物中达到有限的利那洛肽全身暴露量(在最高剂量水平下, 大鼠、兔和小鼠的曲线下面积 [AUC, Area Under Curve] 分别为 40、640 和 25 纳克·小时/mL)。在给予推荐临床剂量后, 人血浆中无法测量到利那洛肽及其活性代谢物。因此, 不应通过直接比较动物和人用剂量来评估相对暴露量。

8.2 哺乳

风险概述

在哺乳期女性的乳汁中未检测到利那洛肽及其活性代谢物(见“数据”)。在成人中, 在 LINZESS 多剂量给药后, 血浆中的利那洛肽及其活性代谢物浓度低于定量限 [参见“临床药理学”(12.3)]。预期母体使用 LINZESS 不会导致母乳喂养婴儿暴露于利那洛肽或其活性代谢物。尚无关于利那洛肽或其活性代谢物对乳汁分泌有何影响的信息。应同时考虑母乳喂养的发育和健康益处, 母亲对 LINZESS 的临床需求, 以及 LINZESS 或基础母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

数据

接受利那洛肽治疗的哺乳期母亲在持续 3 天每日一次口服 72 mcg、145 mcg 或 290 mcg LINZESS 后, 在 24 小时期间采集的所有母乳样本中, 利那洛肽及其代谢物的浓度均低于定量限(分别为 <0.25 纳克/mL 和 <1 纳克/mL)。

8.4 儿科使用

LINZESS 禁用于 2 岁以下患者。在非临床研究中, 新生小鼠(相当于人类年龄约 0 至 28 天)在口服利那洛肽后 24 小时内死亡, 利那洛肽由于年龄依赖性 GC-C 激动作用增强导致体液分泌增加, 导致快速和重度脱水(参见“幼年动物毒性数据”所述)。

一项 GC-C 个体发育研究测量了 6 个月至 18 岁以下儿童 (N=99) 十二指肠和结肠样本中的 GC-C 信使核糖核酸 (mRNA) 表达水平, 以评估因 GC-C 激动作用而出现腹泻和重度脱水的风险。结果显示, 2 至 18 岁以下儿童的 GC-C 肠道表达未呈年龄依赖性变化趋势。尚未有 GC-C 肠道表达数据可用以评估 2 岁以下儿童发生腹泻的风险及其潜在严重后果 [参见“警告和注意事项”(5.1)]。

已确定 LINZESS 在 6 至 17 岁儿童患者中的安全性和有效性。在成人和 6 岁及以上儿童患者中开展的充分且对照良好的研究的证据支持将 LINZESS 用于此适应症。临床研究中 LINZESS 在 6 至 17 岁成人和儿童患者中的安全性相似 [参见不良反应 (6.1) 和临床研究 (14.3)]。

尚未确定 LINZESS 在 6 岁以下的 FC 患者或 18 岁以下的 IBS-C 患者中的安全性和有效性。

幼年动物毒性数据

在新生小鼠毒理学研究中, 口服利那洛肽(10 mcg/kg/天)在出生后第 7 天(相当于人类年龄约 0 至 28 天)引起死亡。这些新生小鼠死亡是由于 GC-C 激动作用导致大量液体进入肠腔引起快速和重度脱水所致 [参见“禁忌症”(4)和“警告和注意事项”(5.1)]。

在幼年小鼠中, 对利那洛肽的耐受性随年龄而增加。在 2 周龄小鼠中, 利那洛肽在 50 mcg/kg/天剂量下耐受良好, 但在 100 mcg/kg 单次口服给药后发生死亡。在 3 周龄小鼠中, 在 100 mcg/kg/天剂量下, 利那洛肽耐受良好, 但在 600 mcg/kg 单次口服给药后发生死亡。

8.5 老年人用药

肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)

在 LINZESS 安慰剂对照临床研究(试验 1、2 和 6)的 2219 例 IBS-C 患者中, 154 例 (7%) 为 65 岁及以上, 34 例 (2%) 为 75 岁及以上。LINZESS 临床研究未纳入足够数量的 65 岁及以上患者, 因此无法确定其应答是否不同于年轻患者。

慢性特发性便秘 (CIC)

在 LINZESS 安慰剂对照临床研究(试验 3、4 和 5)的 2498 例 CIC 患者中, 273 例 (11%) 为 65 岁及以上, 56 例 (2%) 为 75 岁及以上。LINZESS 临床研究未纳入足够数量的 65 岁及以上患者, 因此无法确定其应答是否不同于年轻患者。一般而言, 老年患者的剂量选择应谨慎, 应考虑到其肝、肾或心功能下降以及存在伴随疾病或同时接受其他药物治疗的频率更高。

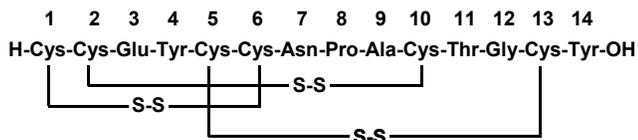
10 用药过量

22 名健康受试者接受了 2897 mcg LINZESS 单剂量给药; 这些受试者的安全性特征与接受 LINZESS 治疗的总体人群的安全性特征一致, 其中腹泻是最常报告的不良反应。

11 描述

LINZESS (利那洛肽) 是一种鸟苷酸环化酶 C (G-CC) 激动剂。利那洛肽是一种十四氨基酸肽, 化学名称如下: L-半胱氨酸-L-半胱氨酸-L-谷氨酰胺-L-酪氨酸-L-半胱氨酸-L-半胱氨酸-L-门冬酰胺-L-脯氨酸-L-丙氨酸-L-半胱氨酸-L-苏氨酸-L-甘氨酸-L-半胱氨酸-L-酪氨酸环(1-6), (2-10), (5-13)-三(二硫键)。

利那洛肽分子式为 $C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$, 分子量为 1526.8。利那洛肽的氨基酸序列如下所示:



利那洛肽是一种无定形、白色至类白色粉末, 微溶于水 and 氯化钠水溶液 (0.9%)。LINZESS 在硬明胶胶囊中含有利那洛肽包衣珠。LINZESS 有 72 mcg、145 mcg 和 290 mcg 胶囊用于口服给药。

LINZESS 72 mcg 胶囊的非活性成分包括: 氯化钙二水合物、L-组氨酸、微晶纤维素、聚乙烯醇和滑石粉。胶囊壳的成分包括明胶和二氧化钛。

LINZESS 145 mcg 和 290 mcg 胶囊的非活性成分包括: 氯化钙二水合物、羟丙甲纤维素、L-亮氨酸和微晶纤维素。胶囊壳的成分包括明胶和二氧化钛。

12 临床药理学

12.1 作用机制

利那洛肽在结构上与人鸟苷素和尿鸟苷素相关, 具有鸟苷酸环化酶 C (GC-C) 激动剂的作用。利那洛肽及其活性代谢物均可与 GC-C 结合, 并局部作用于肠上皮的腔表面。GC-C 的活化导致环鸟苷酸 (cGMP) 的细胞内和细胞外浓度增加。细胞内 cGMP 升高主要通过激活囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 离子通道刺激氯化物和碳酸氢盐分泌到肠腔内, 导致肠液增加和转运加速。在动物模型中, 已证明利那洛肽可加速胃肠道转运并减轻肠道疼痛。

在内脏痛动物模型中, 利那洛肽通过增加细胞外 cGMP 减少腹部肌肉收缩并降低疼痛感觉神经活性。

12.2 药效学

食物影响

在高脂早餐后立即服用 LINZESS 与空腹状态下服用相比, 导致稀便和排便频率增加 [参见“用法用量”(2.1、2.2)]。在临床试验中, LINZESS 在每天大致相同的时间内餐前至少 30 分钟空腹服用。

12.3 药代动力学

吸收

口服 LINZESS 后, 其吸收量极低, 全身利用度可忽略不计。口服 72 mcg、145 mcg 或 290 mcg 剂量后, 血浆中的利那洛肽及其活性代谢物浓度低于定量限。因此, 无法计算标准药代动力学参数, 如曲线下面积 (AUC)、峰浓度 (C_{max}) 和半衰期 ($t_{1/2}$)。

食物影响

健康受试者在非进食和进食状态下持续 7 天每日一次服用 290 mcg LINZESS 后, 血浆中均未检出利那洛肽或其活性代谢物。

分布

鉴于口服推荐剂量后的利那洛肽血浆浓度不可测量, 预计利那洛肽不会在任何临床相关程度上分布到组织中。

清除

代谢

利那洛肽在胃肠道内通过丢失末端酪氨酸部分代谢为其主要活性代谢物。利那洛肽和代谢物均在肠腔内通过蛋白水解降解为较小的肽和天然存在的氨基酸。

排泄

进食和空腹健康受试者连续 7 天每日一次服用 290 mcg LINZESS 后, 粪便样本中的活性肽回收率平均约为 5% (空腹) 和 3% (进食), 且全部为活性代谢物。

特殊人群

肾损伤和肝损伤

肾损伤或肝损伤预计不会影响利那洛肽或活性代谢物的清除, 因为利那洛肽代谢发生在胃肠道内, 且在给予推荐剂量后血浆浓度不可测量。

药物相互作用研究

尚未对 LINZESS 进行药物间相互作用研究。口服给药后, 药物和活性代谢物的全身暴露量可忽略不计。

根据体外研究的结果, 利那洛肽不与细胞色素 P450 酶系统相互作用。此外, 利那洛肽不与常见的外排和摄取转运蛋白 (包括外排转运蛋白 P-糖蛋白 [P-gp]) 相互作用。基于这些体外数据, 预计不会通过 CYP 酶或常见转运蛋白的调节而发生药物间相互作用。

13 非临床毒理学

13.1 致癌性、致突变性、生育力受损

致癌性

在 2 年致癌性研究中, 在高达 3500 mcg/kg/天的剂量下, 利那洛肽对大鼠不具有致癌性, 在高达 6000 mcg/kg/天的剂量下, 对小鼠不具有致癌性。基于 60 kg 体重, 人最大推荐剂量约为 5 mcg/kg/天。在所测试的剂量水平下, 在动物中达到有限的利那洛肽及其活性代谢物全身暴露量, 而在人体中未出现可检测的暴露量。因此, 不应通过直接比较动物和人用剂量来评估相对暴露量。

致突变性

在体外细菌回复突变 Ames 试验中或使用培养的人外周血淋巴细胞进行的体外染色体畸变试验中, 利那洛肽没有遗传毒性。

生育力受损

口服高达 100,000 mcg/kg/天剂量的利那洛肽对雄性和雌性大鼠的生育力或生殖功能没有影响。

14 临床研究

14.1 成人肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)

在成人患者中开展的两项双盲、安慰剂对照、随机、多中心试验 (试验 1 [NCT00948818] 和试验 2 [NCT00938717]) 确定了 LINZESS 在治疗 IBS-C 方面的疗效。试验 1 的 800 例患者和试验 2 的 804 例患者 [总体平均年龄 44 岁 (范围为 18 至 87 岁)、90% 女性、77% 白人、19% 黑人和 12% 西班牙裔] 接受了每日一次 290 mcg LINZESS 或安慰剂治疗, 并进行了疗效评估。所有患者均符合罗马 II IBS 标准, 并且在 2 周基线期内, 必须满足以下标准:

- 在 0 到 10 分数字评定量表上, 平均腹痛评分至少为 3 分
- 每周完全自发排便 (CSBM) 次数少于 3 次 [CSBM 是伴有完全排空感的自发排便 (SBM); SBM 是不使用轻泻剂时发生的排便], 以及
- 每周 SBM 次数少于或等于 5 次。

试验设计在前 12 周完全相同, 此后的不同之处仅在于试验 1 包括 4 周的随机停药 (RW) 期, 而试验 2 继续进行另外 14 周 (总共 26 周) 的双盲治疗。在试验期间, 允许患者继续使用稳定剂量的容积性轻泻剂或大便软化剂, 但不允许使用轻泻剂、铋剂、促动力剂或治疗 IBS-C 或慢性便秘的其他药物。

使用总体应答者分析和较基线变化终点来评估 LINZESS 的疗效。终点结果基于患者每天在日记中提供的信息。

4 个主要疗效应答者终点基于患者在前 12 周治疗中至少 9 周, 或前 12 周治疗中至少 6 周为每周应答者。对于 12 周中 9 周联合主要应答者终点, 患者必须在治疗的前 12 周中至少有 9 周在同一周内平均腹痛程度较基线至少减轻 30%, 至少发生 3 次 CSBM, 且较基线增加至少 1 次 CSBM。12 周中 9 周联合应答者终点的 2 个组成部分, 即腹痛和 CSBM, 也均为主要终点。

对于 12 周中 6 周联合主要应答者终点, 患者必须在治疗的前 12 周中至少有 6 周在同一周内平均腹痛程度较基线至少减轻 30%, 且较基线增加至少 1 次 CSBM。要在此项分析中被视为应答者, 患者不必每周发生至少 3 次 CSBM。

12 周中 9 周和 12 周中 6 周应答者终点的疗效结果分别列于表 3 和表 4。在两项试验中，290 mcg LINZESS 组中有应答的患者比例在统计学上显著高于安慰剂组。

表 3. 两项安慰剂对照 IBS-C 成人患者试验中(试验 1 和试验 2)的疗效应答者比率：12 周中至少 9 周

	试验 1			试验 2		
	LINZESS 290 mcg, 每日一次 (N=405)	安慰剂 (N=395)	治疗差异 [95% CI]	LINZESS 290 mcg, 每日一次 (N=401)	安慰剂 (N=403)	治疗差异 [95% CI]
联合应答者* (腹痛和 CSBM 应答者)	12%	5%	7% [3.2%, 10.9%]	13%	3%	10% [6.1%, 13.4%]
腹痛应答者* (腹痛减轻 ≥ 30%)	34%	27%	7% [0.9%, 13.6%]	39%	20%	19% [13.2%, 25.4%]
CSBM 应答者* (≥ 3 次 CSBM 且较基线增加 ≥ 1 次 CSBM)	20%	6%	13% [8.6%, 17.7%]	18%	5%	13% [8.7%, 17.3%]

* 主要终点
注意：根据试验 1 和试验 2 的前 12 周治疗进行分析
CI = 置信区间

表 4. 两项安慰剂对照 IBS-C 成人患者试验中(试验 1 和试验 2)的疗效应答者比率：12 周中至少 6 周

	试验 1			试验 2		
	LINZESS 290 mcg, 每日一次 (N=405)	安慰剂 (N=395)	治疗差异 [95% CI]	LINZESS 290 mcg, 每日一次 (N=401)	安慰剂 (N=403)	治疗差异 [95% CI]
联合应答者* (腹痛和 CSBM 应答者)	34%	21%	13% [6.5%, 18.7%]	34%	14%	20% [14.0%, 25.5%]
腹痛应答者** (腹痛减轻 ≥ 30%)	50%	37%	13% [5.8%, 19.5%]	49%	34%	14% [7.6%, 21.1%]
CSBM 应答者** (较基线增加 ≥ 1 次 CSBM)	49%	30%	19% [12.4%, 25.7%]	48%	23%	25% [18.7%, 31.4%]

* 主要终点, ** 次要终点
注意：根据试验 1 和试验 2 的前 12 周治疗进行分析
CI = 置信区间

在每项试验中，在治疗期的前 12 周观察到腹痛和 CSBM 频率较基线改善。在 11 分腹痛量表较基线的变化方面，LINZESS 290 mcg 组在第一周开始与安慰剂组产生区分。在第 6-9 周观察到最大影响，并一直持续到研究结束。在两项试验中，第 12 周时与安慰剂组相比的平均治疗差异均为疼痛评分下降约 1.0 分(使用 11 分量表)。在这两项试验中，均在第 1 周内出现对 CSBM 频率的最大影响，在第 12 周时 CSBM 频率较基线的变化方面，安慰剂组和 LINZESS 组间的差异约为每周 1.5 次 CSBM。

在每项试验中，除了治疗期前 12 周内腹痛和 CSBM 频率改善外，当 LINZESS 组与安慰剂组比较时，还观察到以下改善：SBM 频率 [SBM 次数/周]、粪便稠度 [使用 Bristol 粪便性状量表 (BSFS) 测量]，以及排便时的用力程度 [用力时间或排便所花费的体力]。

在试验 1 的 4 周随机停药期中，在 12 周治疗期内接受 LINZESS 的患者被重新随机分配接受安慰剂或继续接受 290 mcg LINZESS 治疗。在重新随机分配至安慰剂组的 LINZESS 治疗患者中，CSBM 频率和腹痛严重程度在 1 周内恢复至基线水平，且与基线相比未导致恶化。继续接受 LINZESS 的患者在额外 4 周内维持治疗应答。分配至 LINZESS 治疗的安慰剂组患者的 CSBM 频率增加，腹痛水平下降，与在治疗期中服用 LINZESS 的患者中观察到的水平相似。

试验 6 (NCT03573908) 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验，评估了 LINZESS 在 12 周治疗期内对 IBS-C 患者的安全性和疗效，随后是 4 周随机停药期。共有 614 例患者 [平均年龄 47 岁(范围为 18 至 85 岁)、81% 女性、63% 白人、24% 黑人和 27% 拉美裔] 接受了每日一次 290 mcg LINZESS 或安慰剂治疗，所有患者均符合罗马 III IBS-C 标准。

使用基于 12 周内平均腹部评分(综合评估腹胀、腹部不适和腹痛)的主要终点来评估 LINZESS 疗效。次要终点是基于 12 周中至少 6 周腹部评分较基线至少改善 2.5 分的应答者分析，如表 5 所示。

表 5. IBS-C 成人安慰剂对照试验(试验 6)中的疗效终点：12 周中至少 6 周腹部评分和应答者比率较基线的总体变化

	试验 6		
	LINZESS 290 mcg, 每日一次 (N=306)	安慰剂 (N=308)	治疗差异 [95% CI]
基线腹部评分	6.4	6.5	
腹部评分较基线的最小二乘 12 周平均变化*	-1.9	-1.2	-0.7 [-1.0, -0.4]
12 周中 6 周应答者腹部评分**	34%	18.5%	15.5% [8.6%, 22.3%]

* 主要终点, ** 次要终点
使用 0 至 10 分数字评定量表对每种腹部症状进行评分，其中 0 = 无 [症状] 和 10 = 最严重 [症状]。
CI = 置信区间

14.2 成人慢性特发性便秘 (CIC)

在成人患者中开展的两项双盲、安慰剂对照、随机、多中心临床试验(试验 3 和 4)确定了 LINZESS 在治疗 CIC 方面的疗效。试验 3 中的 642 例患者和试验 4 中的 630 例患者 [总体平均年龄为 48 岁(范围为 18 至 85 岁)，89% 女性，76% 白人，22% 黑人，10% 拉美裔] 接受了每日一次 145 mcg 或 290 mcg LINZESS 治疗或安慰剂，并进行了疗效评估。所有患者均符合改良的罗马 II 功能性便秘标准。改良的罗马 II 标准为：在过去的 12 个月，有至少 12 周(无需连续)每周少于 3 次自发性排便 (SBM) 且出现以下症状之一：

- 超过 25% 的排便时需用力
- 超过 25% 的排便时出现块状粪便或硬便
- 超过 25% 的排便时感觉排空不完全

在 2 周基线期内，患者还必须每周 CSBM 次数少于 3 次，且每周 SBM 次数小于或等于 6 次。如果患者符合 IBS-C 标准或因粪便嵌塞且需要到急诊室治疗，则予以排除。

试验设计在前 12 周内完全相同。试验 3 还包括额外的 4 周随机停药 (RW, randomized withdrawal) 期。在试验期间，允许患者继续使用稳定剂量的容积性轻泻剂或大便软化剂，但不允许使用轻泻剂、铋剂、促动力剂或治疗慢性便秘的其他药物。

使用应答者分析和较基线变化终点来评估 LINZESS 的疗效。终点结果基于患者每天在日记中提供的信息。

CIC 试验中的 CSBM 应答者定义为在 12 周治疗期中至少有 9 周在特定一周内至少有 3 次 CSBM 且较基线增加至少 1 次 CSBM 的患者。CSBM 应答者比率见表 6。在各项双盲安慰剂对照试验中，与 145 mcg LINZESS 相比，290 mcg LINZESS 并未持续提供相比于安慰剂的有临床意义的额外治疗获益。因此，推荐剂量为 145 mcg。表 6 仅列出了获批准的 145 mcg LINZESS 剂量的数据。

在试验 3 和 4 中，LINZESS 145 mcg 剂量组中达到 CSBM 应答的患者比例在统计学上显著高于安慰剂组。

表 6. 两项 CIC 成人安慰剂对照试验(试验 3 和 4)中的疗效应答者比率：12 周中至少 9 周

	试验 3			试验 4		
	LINZESS 145 mcg 每日一次 (N=217)	安慰剂 (N=209)	治疗差异 [95% CI]	LINZESS 145 mcg 每日一次 (N=213)	安慰剂 (N=215)	治疗差异 [95% CI]
CSBM 应答者* (≥ 3 次 CSBM 且较基线增加 ≥ 1 次 CSBM)	20%	3%	17% [11.0%, 22.8%]	15%	6%	10% [4.2%, 15.7%]

* 主要终点
CI = 置信区间

在试验3和试验4中，CSBM频率在第1周达到最高水平，并且在12周治疗期的剩余时间内仍维持该水平。在第12周时CSBM频率较基线的平均变化方面，安慰剂组和LINZESS组间的差异约为1.5次CSBM。

平均而言，在2项试验中，接受LINZESS的患者在排便频率(CSBM次数/周和SBM次数/周)和粪便稠度(使用BSFS测量)方面的改善程度显著大于接受安慰剂的患者。

在每项试验中，除了治疗期前12周内CSBM频率改善外，当LINZESS组与安慰剂组比较时，还观察到以下各项改善：SBM频率[SBM次数/周]、粪便稠度[使用BSFS测量]，以及排便时的用力程度[用力时间或排便所花费的体力]。

在试验3的4周随机停药期中，在12周治疗期内接受LINZESS的患者被重新随机分配接受安慰剂或继续以治疗期服用的相同剂量接受LINZESS治疗。在重新随机分配至安慰剂组的LINZESS治疗患者中，CSBM和SBM频率在1周内恢复至基线水平，且与基线相比未导致恶化。继续接受LINZESS的患者在额外4周内维持治疗应答。分配至LINZESS治疗的安慰剂组患者的CSBM和SBM频率增加，与在治疗期中服用LINZESS的患者中观察到的水平相似。

一项在成人患者中进行的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验(试验5)确定了72mcg剂量的LINZESS。共有1223例患者[总体平均年龄46岁(范围为18至90岁)，77%女性，71%白人，24%黑人，43%西班牙裔]接受了每日一次72mcg LINZESS或安慰剂治疗，并进行了疗效评估。所有患者均符合改良的罗马III功能性便秘标准。试验5在前12周内与试验3和4完全相同。使用应答者分析来评估72mcg剂量的疗效，其中CSBM应答者定义为在12周治疗期中至少有9周在特定一周内至少有3次CSBM且较基线增加至少1次CSBM的患者，这与试验3和4中的定义相同。LINZESS 72mcg组CSBM应答者终点的应答率为13%，安慰剂组为5%。LINZESS 72mcg组与安慰剂组间的差异为9%(95% CI: 4.8%, 12.5%)。

使用替代的CSBM应答者定义另外进行了分析。在这项分析中，CSBM应答者被定义为在12周治疗期中至少有9周并且在最后4周治疗期中至少有3周在特定一周内至少有3次CSBM且较基线增加至少1次CSBM的患者。LINZESS 72mcg组替代CSBM应答者终点的应答率为12%，安慰剂组为5%。LINZESS 72mcg组与安慰剂组间的差异为8%(95% CI: 3.9%, 11.5%)。

14.3 6至17岁儿童患者的功能性便秘(FC)

在6至17岁儿童患者中开展的一项为期12周的双盲、安慰剂对照、随机、多中心临床试验(试验7; NCT04026113)中确定了LINZESS治疗FC的疗效。共有328名患者接受了每日一次LINZESS 72mcg或安慰剂治疗，并进行了疗效评估。试验中的患者平均年龄为11岁(范围6至17岁); 55%为女性; 45%为西班牙裔或拉丁裔; 70%为白人，26%为黑人或非裔美国人，2%为亚洲人，2%为其他种族。就试验入组，修改了罗马III儿童/青少年FC标准，要求患者在筛选访视前至少2个月内每周自发排便(SBM)次数少于3次(定义为在BM的日历日或之前未使用泻药、灌肠剂或栓剂的情况下发生的BM)，并且至少每周符合以下一项或多项标准：

- 大便失禁或过度自发憋便史
- 大便疼痛或硬便(BM)史
- 可能阻塞厕所的大直径大便史
- 直肠内存在大量粪便
- 每周至少发作1次大便失禁

在2周基线期内，患者还必须每周SBM次数少于3次。如果患者符合IBS-C标准或因粪便嵌塞，则予以排除。允许患者继续使用先前稳定剂量的散装泻药、纤维、大便软化剂或益生菌。在试验期间，患者可根据需要使用比沙可啶或番泻叶，但不允许使用其他泻药、泻剂、促动力剂或其他治疗功能性便秘的药物。

使用较基线变化终点来评估LINZESS治疗6至17岁儿童患者FC的疗效。主要疗效终点是12周SBM频率较基线变化。结果表明，与安慰剂相比，接受LINZESS的患者在统计学上显著改善，如表7所示。

表 7. 在6至17岁FC儿童患者中进行的安慰剂对照试验中的疗效终点(试验7): 12周SBM频率(SBM/周)较基线变化

	试验 7		
	LINZESS 72 mcg, 每日一次 (N=164)	安慰剂 (N=164)	治疗差异 [95% CI]
基线 SBM 频率	1.2	1.3	
SBM 频率较基线的最小二乘 12 周平均变化*	2.6	1.3	1.3 [0.7, 1.8]
*主要终点 CI = 置信区间			

SBM频率在第1周期间改善，并在12周治疗期的剩余时间内维持。

16 供应方式/贮藏和处理

供应方式

LINZESS 胶囊规格	描述	包装	NDC 编号
72 mcg	白色至类白色不透明硬明胶胶囊，带“FL 72”灰色印记	30 粒瓶装	0456-1203-30
145 mcg	白色至类白色不透明硬明胶胶囊，带“FL 145”灰色印记	30 粒瓶装	0456-1201-30
290 mcg	白色至类白色不透明硬明胶胶囊，带“FL 290”灰色印记	30 粒瓶装	0456-1202-30

贮藏

在25°C (77°F)下储存; 允许在15°C至30°C(59°F至86°F)之间偏离[参见美国药典[USP]受控室温]。

将LINZESS保存在原装容器中。请勿再分或重新包装。防潮保存。请勿从容器中取出干燥剂。将药瓶置于干燥处，保持密封。

17 患者咨询信息

建议患者阅读经FDA批准的患者标签(用药指南)。

告知患者：

腹泻

- 如果患者出现异常或重度腹痛和/或重度腹泻，尤其是伴有便血或黑便时，应让其停止服用LINZESS并联系其医疗保健提供者[参见“警告和注意事项”(5.2)]。

意外摄入

- 若儿童意外摄入LINZESS，尤其是2岁以下患者，可能会导致重度腹泻和脱水。指示患者采取措施安全地将LINZESS存放在儿童接触不到的地方，并处置未使用的LINZESS[参见“禁忌症”(4)、“警告和注意事项”(5.1、5.2)]。

给药和处理说明

- 在当天第一餐前至少30分钟空腹服用LINZESS，每日一次[参见“用法用量”(2.2)]。
- 如果漏服了一剂药物，请跳过漏服的剂量，并按照惯常时间服用下一剂药物。请勿同时服用2剂药物。
- 整粒吞服LINZESS胶囊。请勿压碎或咀嚼胶囊或胶囊内容物。
- 如果成人患者有吞咽困难，可打开LINZESS胶囊，并用苹果酱或瓶装水口服给药，或通过鼻胃管或胃造瘘管用水给药，如《用药指南》所述。
- 将LINZESS保存在原装容器中。请勿再分或重新包装。防潮保存。请勿从容器中取出干燥剂。将药瓶置于干燥处，保持密封。

销售商：

AbbVie, Inc.
North Chicago, IL 60064

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
Boston, MA, 02110

© 2023 AbbVie 和 Ironwood Pharmaceuticals, Inc. 保留所有权利。

LINZESS 及其设计是 Ironwood Pharmaceuticals, Inc. 的注册商标。

如需更多信息，请访问 www.LINZESS.com 或致电 1-800-678-1605。

V5.1USP11201

LAB-9523 英语主文件

LAB-9571 简体中文主文件

用药指南
LINZESS® (lin-ZESS)
(利那洛肽)
胶囊，口服

关于 LINZESS，我应该了解的最重要信息是什么？

- 请勿将 LINZESS 给予 2 岁以下儿童。本品可能会对他们造成伤害。

参见“LINZESS 可能有哪些副作用？”一节以了解有关副作用的更多信息。

LINZESS 是什么？

LINZESS 是一种处方药，用于治疗：

- 成人肠易激综合征伴便秘 (IBS-C)。
- 一种称为成人慢性特发性便秘 (CIC) 的便秘。“特发性”指便秘的原因不明。
- 6 至 17 岁儿童和青少年的功能性便秘。

尚不清楚 LINZESS 在 6 岁以下功能性便秘儿童或 18 岁以下 IBS-C 儿童中是否安全有效。

哪些人不应该服用 LINZESS ？

- **请勿将 LINZESS 给予 2 岁以下儿童。** LINZESS 可能导致重度腹泻，您的孩子可能会出现重度脱水(身体失去大量水分和盐分)。
- 如果医生已告知您，您有肠道堵塞(肠梗阻)，请勿服用 LINZESS 。

在您服用 LINZESS 之前，请告诉您的医生您的所有医疗状况，包括您是否：

- 已怀孕或计划怀孕。尚不清楚 LINZESS 是否会伤害胎儿。
- 正在哺乳或计划哺乳。您和您的医生应决定是否服用 LINZESS 和哺乳。

告诉您的医生您使用的所有药物，包括处方药和非处方药、维生素和草药补充剂。

我应该如何服用 LINZESS ？

- 请严格按照医生的指示服用 LINZESS 。
- 在每天大约同一时间餐前至少 30 分钟空腹服用 LINZESS ，每天一次。如果您用苹果酱送服或与水混合服用 LINZESS ，则您还应等待 30 分钟再进食。
- 如果您漏服了一剂药物，请跳过漏服的剂量。在正常时间服用下一剂药物即可。请勿同时服用 2 剂药物。
- LINZESS 胶囊应整粒吞服。请勿压碎或咀嚼 LINZESS 。
 - 不能整粒吞服 LINZESS 胶囊的患者可打开 LINZESS 胶囊，并将 LINZESS 药珠撒在苹果酱上，或将 LINZESS 与瓶装水混合，然后再吞服。

尚不清楚 LINZESS 撒在其他食物上或与其他液体混合时是否安全有效。

混在苹果酱中服用 LINZESS ：

- 将 1 茶匙室温苹果酱放入干净的容器中。打开 LINZESS 胶囊，将所有 LINZESS 药珠撒在苹果酱上。
- 立即吞下所有 LINZESS 药珠和苹果酱。请勿保存苹果酱供以后使用。
- 请勿咀嚼 LINZESS 药珠。

混在水中服用 LINZESS：

- 将 1 盎司(30 mL)室温瓶装水倒入干净的杯子中。打开LINZESS 胶囊，将所有 LINZESS 药珠撒入那杯水中。
- 轻轻旋转药珠和水至少 20 秒。
- 立即吞下所有 LINZESS 药珠和水的混合物。请勿保存该混合物供以后使用。
- 如果您看到杯内残留有任何 LINZESS 药珠，请在杯内再加入 1 盎司(30 mL)水，旋转至少 20 秒，并立即吞服。

使用鼻胃管或胃造瘘管服用 LINZESS：

准备好服用 LINZESS 所需的用品。您的医生应告诉您服药需要使用哪个尺寸的连接导管的注射器。如果您对如何正确使用 LINZESS 有任何疑问，请咨询您的医生。

- 打开 LINZESS 胶囊，将所有LINZESS 药珠倒入装有 1 盎司(30 mL)室温瓶装水的清洁容器中。
- 轻轻旋转药珠和水至少 20 秒。
- 从冲洗灌注器上取下推杆，然后将 LINZESS 药珠和水混合物倒入注射器中，并重新插入推杆。
- 从注射器上取下盖子，将注射器的尖端插入鼻胃管或胃造瘘管，然后将推杆推到底，以进行给药。
- 如果您看到容器中剩下任何 LINZESS 药珠，请向容器中的药珠再加入 1 盎司(30 mL)水，然后重复该过程。
- 给予 LINZESS 剂量后，用至少 10 mL水冲洗鼻胃管或胃造瘘管。

LINZESS 可能有哪些副作用？

LINZESS 可能导致严重的副作用，包括：

- 请参见“关于 LINZESS，我应该了解的最重要信息是什么？”
- **腹泻是 LINZESS 最常见的副作用，有时可能为重度。**
 - 腹泻通常在 LINZESS 治疗的前 2 周内开始。
 - **如果您在 LINZESS 治疗期间出现重度腹泻，请立即停用 LINZESS 并致电您的医生。**

IBS-C 和 CIC 患者中 LINZESS 的其他常见副作用包括：

- 胀气
- 胃部(腹部)疼痛
- 腹部肿胀，或有胀满感或压迫感(腹胀)

如果您出现异常或重度胃部(腹部)疼痛，请立即致电您的医生或前往最近的医院急诊室，尤其是如果您还出现鲜红色血便或看起来像柏油的黑便。

以上并未涵盖 LINZESS 可能引起的全部副作用。

请致电您的医生，获取有关副作用的医学建议。您可以拨打 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。

我应该如何储存 LINZESS？

- 将 LINZESS 储存在 68°F 至 77°F(20°C 至 25°C)的室温下。
- 将 LINZESS 保存在原装药瓶中。
- LINZESS 药瓶内含有干燥剂包，有助于保持药物干燥(防潮)。请勿从药瓶中取出干燥剂包。
- 保持 LINZESS 药瓶密闭，并置于干燥处。

将 LINZESS 和所有药物存放在儿童接触不到的地方。

有关安全和有效使用 LINZESS 的一般信息。

有时候，医生会出于《用药指南》中未列出的目的开出药物。请勿将 LINZESS 用于其处方目的以外的其他疾病。请勿将 LINZESS 提供给其他人，即使其症状与您相同。本品可能会对他人造成伤害。

您可以向您的医生或药剂师索取为医务人员撰写的 LINZESS 信息。

LINZESS 的成分是什么？

活性成分：利那洛肽

145 mcg 和 290 mcg 胶囊的非活性成分：氯化钙二水合物、羟丙甲纤维素、L-亮氨酸和微晶纤维素。
胶囊壳：明胶和二氧化钛。

72 mcg 胶囊的非活性成分：氯化钙二水合物、L-组氨酸、微晶纤维素、聚乙烯醇和滑石粉。
胶囊壳：明胶和二氧化钛。

LINZESS® 是 Ironwood Pharmaceuticals, Inc. 的注册商标。

销售商：AbbVie, Inc. North Chicago, IL 60064 和 Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Boston, MA 02110

© 2023 AbbVie 和 Ironwood Pharmaceuticals, Inc. 保留所有权利。

如需更多信息，请访问 www.LINZESS.com 或致电 1-800-678-1605。

本《用药指南》已获得美国食品药品监督管理局批准修订日期：2023 年 6 月

V4.0MG1201

LAB-9523 英语主文件

LAB-9571 简体中文主文件