

LINZESS®

(linaclotide) capsules, for oral use

DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO

Estes destaques não incluem todas as informações necessárias para utilizar o LINZESS de forma segura e eficaz. Consulte as informações de prescrição completas para LINZESS.

LINZESS® (linaclotide) cápsulas para utilização oral
Aprovação inicial nos EUA: 2012

ADVERTÊNCIA: RISCO DE DESIDRATAÇÃO GRAVE EM DOENTES PEDIÁTRICOS COM MENOS DE 2 ANOS DE IDADE

Consulte as informações de prescrição completas para obter a advertência completa na embalagem.

- LINZESS está contraindicado em doentes com menos de 2 anos de idade; em ratinhos neonatais, a linaclotide causou mortes devido a desidratação. (4, 5.1, 8.4)

ALTERAÇÕES IMPORTANTES RECENTES

Indicações e utilização (1)	11/2025
Dosagem e administração, dosagem recomendada (2.1)	11/2025
Advertências e precauções, diarreia (5.2)	11/2025

INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO

LINZESS é um agonista da guanilato ciclase-C indicado para o tratamento de:

- Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 7 anos. (1)
- Obstipação idiopática crónica (CIC) em adultos. (1)
- Obstipação funcional (FC) em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos. (1)

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

A dosagem recomendada em adultos é:

- IBS-C: 290 mcg por via oral 1x/dia. (2.1)
- CIC: 145 mcg por via oral 1x/dia ou 72 mcg por via oral 1x/dia com base na apresentação individual ou tolerabilidade. (2.1)

A dosagem recomendada em doentes pediátricos é:

- Idade igual ou superior a 7 anos com IBS-C: 145 mcg por via oral 1x/dia. (2.1)
- Idade igual ou superior a 6 anos com FC: 72 mcg por via oral 1x/dia. (2.1)

Instruções de administração (2.2):

- Tome com o estômago vazio, pelo menos, 30 minutos antes de uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Não esmague nem mastigue as cápsulas LINZESS ou o conteúdo das cápsulas.
- Para doentes com dificuldade em engolir cápsulas inteiras ou com um tubo nasogástrico ou de gastrostomia, consulte as informações de prescrição completas para obter instruções sobre como abrir a cápsula e administrar com compota de maçã ou água.

FORMAS FARMACÊUTICAS E DOSAGENS

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

CONTRAINDICAÇÕES

- Doentes com menos de 2 anos de idade. (4, 5.1, 8.4)
- Doentes com obstrução gastrointestinal mecânica conhecida ou suspeita. (4)

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diarreia: os doentes podem ter diarreia grave. Se ocorrer diarreia grave, suspenda a dosagem e reidrate o doente. (5.2)

REAÇÕES ADVERSAS

- As reações adversas mais frequentes ($\geq 2\%$) notificadas em doentes adultos com IBS-C ou CIC são: diarreia, dor abdominal, flatulência e distensão abdominal. (6.1)
- A reação adversa mais frequente ($\geq 2\%$) notificada em doentes pediátricos com FC ou IBS-C é diarreia. (6.1)

Para notificar SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS, contacte a AbbVie, Inc. através do número 1-800-678-1605 ou a FDA através do número 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

Consulte a secção 17 para obter INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO DOENTE e o Guia de Medicação.

Revisto: 11/2025

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS: ÍNDICE*

ADVERTÊNCIA: RISCO DE DESIDRATAÇÃO GRAVE EM DOENTES PEDIÁTRICOS COM MENOS DE 2 ANOS DE IDADE

1 INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

2.1 Dosagem recomendada

2.2 Instruções de preparação e administração

3 FORMAS FARMACÊUTICAS E DOSAGENS

4 CONTRAINDICAÇÕES

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Risco de desidratação grave em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade

5.2 Diarreia

6 REAÇÕES ADVERSAS

6.1 Experiência em ensaios clínicos

6.2 Experiência após introdução no mercado

8 UTILIZAÇÃO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

8.2 Aleitamento

8.4 Utilização pediátrica

8.5 Utilização geriátrica

10 SOBREDOSAGEM

11 DESCRIÇÃO

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de ação

12.2 Farmacodinâmica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogénese, mutagénese, comprometimento da fertilidade

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em adultos

14.2 Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 7 anos

14.3 Obstipação idiopática crónica (CIC) em adultos

14.4 Obstipação funcional (FC) em doentes pediátricos com idade igual ou superior aos 6 anos

16 COMO É FORNECIDO/CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO DOENTE

* Secções ou subsecções omitidas das informações de prescrição completa não estão listadas.

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS

ADVERTÊNCIA: RISCO DE DESIDRATAÇÃO GRAVE EM DOENTES PEDIÁTRICOS COM MENOS DE 2 ANOS DE IDADE

LINZESS está contraindicado em doentes com menos de 2 anos de idade; em estudos não clínicos em ratinhos neonatais, a administração de uma dose oral única, clinicamente relevante, em adultos, de linaclotide causou mortes devido a desidratação [ver Contraindicações (4), Advertências e precauções (5.1), Utilização em populações específicas (8.4)].

1 INDICAÇÕES E UTILIZAÇÃO

LINZESS é indicado para o tratamento de:

- síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 7 anos
- obstipação idiopática crónica (CIC) em adultos
- obstipação funcional (FC) em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

2.1 Dosagem recomendada

Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C):

A dosagem recomendada de LINZESS é:

- Adultos: 290 mcg por via oral 1x/dia
- Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 7 anos: 145 mcg por via oral 1x/dia

Obstipação idiopática crónica (CIC) em adultos

A dose recomendada de LINZESS é de 145 mcg por via oral 1x/dia. Pode ser utilizada uma dosagem de 72 mcg 1x/dia com base na apresentação individual ou tolerabilidade.

Obstipação funcional (FC) em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos

A dosagem recomendada de LINZESS em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos é de 72 mcg por via oral 1x/dia.

2.2 Instruções de preparação e administração

- Tome LINZESS com o estômago vazio, pelo menos, 30 minutos antes de uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Se falhar uma dose, ignore a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome 2 doses ao mesmo tempo.
- Não esmague nem mastigue as cápsulas LINZESS ou o conteúdo das cápsulas.
- Engula a cápsula de LINZESS inteira.
- Para doentes que não consigam engolir a cápsula inteira, as cápsulas LINZESS podem ser abertas e administradas por via oral em compota de maçã ou com água ou administradas com água através de um tubo nasogástrico ou de gastrostomia. Não foi testada a administração ao polvilhar as esferas de LINZESS noutros alimentos moles ou noutros líquidos.

Administração oral em compota de maçã:

1. Coloque uma colher de chá de compota de maçã à temperatura ambiente num recipiente limpo.
2. Abra a cápsula.
3. Polvilhe todo o conteúdo (esferas) na compota de maçã.
4. Consuma todo o conteúdo imediatamente. Não mastigue as esferas. Não guarde a mistura de compota de maçã e esferas para utilização posterior.

Administração oral em água:

1. Coloque aproximadamente 30 ml de água engarrafada à temperatura ambiente num copo limpo.
2. Abra a cápsula.
3. Polvilhe todo o conteúdo (esferas) na água.
4. Agite suavemente as esferas e a água durante, pelo menos, 20 segundos.
5. Engula toda a mistura de esferas e água imediatamente.
6. Adicione mais 30 ml de água a quaisquer esferas que restem no copo, agite durante 20 segundos e engula imediatamente.
7. Não guarde a mistura de água e esferas para utilização posterior.

Nota: o medicamento é revestido na superfície das esferas e irá dissolver-se das esferas na água. As esferas permanecerão visíveis e não se dissolvem. Portanto, não é necessário consumir todas as esferas para administrar a dose completa.

Administração com água através de um tubo nasogástrico ou de gastrostomia:

1. Abra a cápsula e esvazie as esferas para um recipiente limpo com 30 ml de água engarrafada à temperatura ambiente.
2. Misture agitando suavemente as esferas durante, pelo menos, 20 segundos.
3. Aspire as esferas e a mistura de água para uma seringa com ponta de cateter de tamanho adequado e aplique uma pressão rápida e constante (10 ml/10 segundos) para dispensar o conteúdo da seringa no tubo.
4. Adicione mais 30 ml de água a quaisquer esferas que restem no recipiente e repita o processo.
5. Após a administração da mistura de água e esferas, lave o tubo nasogástrico/de gastrostomia com, no mínimo, 10 ml de água.

Nota: não é necessário irrigar todas as esferas para administrar a dose completa.

3 FORMAS FARMACÊUTICAS E DOSAGENS

As cápsulas de LINZESS são opacas, de cor branca a esbranquiçada:

- 72 mcg; marcação com tinta cinzenta “FL 72”
- 145 mcg; marcação com tinta cinzenta “FL 145”
- 290 mcg; marcação com tinta cinzenta “FL 290”

4 CONTRAINDICAÇÕES

LINZESS está contraindicado em:

- Doentes com menos de 2 anos de idade devido ao risco de desidratação grave [ver Advertências e precauções (5.1), Utilização em populações específicas (8.4)].
- Doentes com obstrução gastrointestinal mecânica conhecida ou suspeita.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Risco de desidratação grave em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade

LINZESS está contraindicado em doentes com idade inferior a 2 anos. Em ratinhos neonatais (idade humana equivalente aproximadamente 0 a 28 dias), a linaclotida aumentou a secreção de líquidos como consequência de agonismo GC-C elevado dependente da idade, que foi associado a um aumento da mortalidade nas primeiras 24 horas devido a desidratação. Não houve tendência dependente da idade na expressão intestinal de GC-C num estudo clínico de crianças de 2 a menos de 18 anos de idade; no entanto, não existem dados suficientes disponíveis sobre a expressão intestinal de GC-C em crianças com menos de 2 anos de idade para avaliar o risco de desenvolver diarreia e as suas consequências potencialmente graves nestes doentes [ver Advertências e Precauções (5.2) e Utilização em populações específicas (8.4)].

5.2 Diarreia

Em adultos, a diarreia foi a reação adversa mais frequente nos doentes tratados com LINZESS nos ensaios agrupados controlados por placebo em dupla ocultação de IBS-C e CIC. A incidência de diarreia foi semelhante entre as populações com IBS-C e CIC. Foi notificada diarreia grave em 2% dos doentes adultos com IBS-C ou CIC tratados com LINZESS 145 mcg ou 290 mcg 1x/dia e em <1% dos doentes adultos com CIC tratados com LINZESS 72 mcg 1x/dia [ver Reações adversas (6.1)].

Em doentes pediátricos, a diarreia também foi a reação adversa mais frequente nos doentes tratados com LINZESS em ensaios clínicos de IBS-C e FC. Em dois ensaios em dupla ocultação, foi notificada diarreia em 4% dos doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade com FC tratados com LINZESS 72 mcg 1x/dia e em 7% e 8% dos doentes pediátricos com idades dos 7 aos 17 anos de idade com IBS-C tratados com LINZESS 145 mcg e 290 mcg 1x/dia, respetivamente. Em ensaios clínicos, foi notificada diarreia grave num doente pediátrico com FC tratado com LINZESS 72 mcg uma vez por dia [ver Reações adversas (6.1)] e num doente pediátrico com IBS-C tratado com LINZESS numa dosagem superior à de 145 mcg 1x/dia recomendada para IBS-C.

Na experiência após a introdução no mercado, foi notificada diarreia grave associada a tonturas, síncope, hipotensão e anomalias eletrolíticas (hipocalcemia e hiponatremia) que exigiu hospitalização ou administração intravenosa de líquidos em doentes tratados com LINZESS.

Se ocorrer diarreia grave, suspenda a dosagem e reidrate o doente.

6 REAÇÕES ADVERSAS

6.1 Experiência em ensaios clínicos

Uma vez que os ensaios clínicos são realizados sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática. As características demográficas foram comparáveis entre braços de tratamento em todos os estudos [ver Estudos clínicos (14.1, 14.2, 14.3, 14.4)].

Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em adultos

Reações adversas mais frequentes

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao LINZESS nos dois ensaios clínicos controlados por placebo envolvendo 1605 doentes adultos com IBS-C (Ensaio 1 e 2) [ver Estudos clínicos (14.1)]. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou 290 mcg de LINZESS 1x/dia com o estômago vazio durante um período de até 26 semanas. A Tabela 1 fornece a incidência de reações adversas notificadas em, pelo menos, 2% dos doentes com IBS-C no braço de tratamento de LINZESS e numa incidência superior à do braço de placebo.

Tabela 1: Reações adversas mais frequentes^a em dois ensaios controlados por placebo (1 e 2) em doentes adultos com IBS-C

Reações adversas	LINZESS 290 mcg [N=807] %	Placebo [N=798] %
Gastrointestinais		
Diarreia	20	3
Dor abdominal ^b	7	5
Flatulência	4	2
Distensão abdominal	2	1
Infeções e infestações		
Gastroenterite viral	3	1
Doenças do sistema nervoso		
Dor de cabeça	4	3

^a: Notificadas em, pelo menos, 2% dos doentes tratados com LINZESS e com uma incidência superior à do placebo

^b: O termo “Dor abdominal” inclui dor abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior.

As reações adversas num ensaio adicional controlado por placebo em 614 doentes com IBS-C aleatorizados para placebo ou LINZESS 290 mcg 1x/dia com o estômago vazio durante 12 semanas (Ensaio 6) foram semelhantes às observadas na Tabela 1.

Diarreia

A diarreia foi a reação adversa mais frequentemente notificada nos doentes tratados com LINZESS nos ensaios pivô controlados por placebo de IBS-C agrupados. Nestes ensaios, 20% dos doentes tratados com LINZESS notificaram diarreia em comparação com 3% dos doentes tratados com placebo. Foi notificada diarreia grave em 2% dos doentes tratados com LINZESS versus menos de 1% dos doentes tratados com placebo, e 5% dos doentes tratados com LINZESS descontinuaram

devido a diarreia vs. menos de 1% dos doentes tratados com placebo. A maioria dos casos notificados de diarreia começou nas primeiras 2 semanas de tratamento com LINZESS [ver Advertências e precauções (5.2)].

Reações adversas que levaram à descontinuação

Em ensaios controlados por placebo em doentes com IBS-C, 9% dos doentes tratados com LINZESS e 3% dos doentes tratados com placebo descontinuaram prematuramente devido a reações adversas. No braço de tratamento com LINZESS, as razões mais frequentes para descontinuação devido a reações adversas foram diarreia (5%) e dor abdominal (1%). Em comparação, menos de 1% dos doentes no braço do placebo abandonaram o estudo devido a diarreia ou dor abdominal.

Reações adversas que conduziram a reduções da dose

Nos ensaios em regime aberto, a longo prazo, 2147 doentes com IBS-C receberam 290 mcg de LINZESS diariamente durante um período de até 18 meses. Nestes ensaios, 29% dos doentes tiveram a dose reduzida ou suspensa em virtude de reações adversas, a maioria das quais foram diarreia ou outras reações adversas gastrointestinais.

Reações adversas menos frequentes

Foram notificados casos de urgência de defecação, incontinência fecal, vômitos e doença do refluxo gastroesofágico em <2% dos doentes no braço de tratamento com LINZESS e com uma incidência superior à do braço de tratamento com placebo.

Obstipação idiopática crônica (CIC) em adultos

Reações adversas mais frequentes

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao LINZESS nos dois ensaios clínicos em dupla ocultação, controlados por placebo, de 1275 doentes adultos com CIC (Ensaios 3 e 4) [ver Estudos clínicos (14.3)]. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou 145 mcg de LINZESS ou 290 mcg de LINZESS 1x/dia, com o estômago vazio, durante, pelo menos, 12 semanas. A Tabela 2 fornece a incidência de reações adversas notificadas em, pelo menos, 2% dos doentes com CIC no grupo de tratamento de LINZESS 145 mcg e numa incidência superior à do braço de tratamento com placebo.

Tabela 2: Reações adversas mais frequentes^a nos dois ensaios controlados por placebo (3 e 4) em doentes adultos com CIC

Reações adversas	LINZESS 145 mcg [N=430] %	Placebo [N=423] %
Gastrointestinais		
Diarreia	16	5
Dor abdominal ^b	7	6
Flatulência	6	5
Distensão abdominal	3	2
Infeções e infestações		
Infeção do trato respiratório superior	5	4
Sinusite	3	2

^a: Notificadas em, pelo menos, 2% dos doentes tratados com LINZESS e com uma incidência superior à do placebo

^b: O termo “Dor abdominal” inclui dor abdominal, dor abdominal superior e dor abdominal inferior.

A segurança de uma dose de 72 mcg foi avaliada num ensaio adicional controlado por placebo, no qual 1223 doentes foram aleatorizados para LINZESS 72 mcg, 145 mcg, ou placebo 1x/dia durante 12 semanas (Ensaio 5).

No Ensaio 5, as reações adversas que ocorreram a uma frequência ≥2% nos doentes tratados com LINZESS (N=411 em cada braço de LINZESS 72 mcg e 145 mcg) e a uma taxa mais elevada do que com placebo (N=401) foram:

- Diarreia (LINZESS 72 mcg 19%; LINZESS 145 mcg 22%; placebo 7%)
- Distensão abdominal (LINZESS 72 mcg 2%; LINZESS 145 mcg 1%; placebo <1%)

Diarreia

Nos Ensaios 3 e 4 (agrupados) e no Ensaio 5, a diarreia foi a reação adversa mais frequentemente notificada em doentes tratados com LINZESS nos estudos controlados por placebo da CIC.

Em todos os ensaios, a maioria dos casos de diarreia notificados começou nas primeiras 2 semanas de tratamento com LINZESS.

Foi notificada diarreia grave em menos de 1% dos doentes tratados com 72 mcg de LINZESS (Ensaio 5), em 2% dos doentes tratados com 145 mcg de LINZESS (Ensaios 3, 4 e 5) e em menos de 1% dos doentes tratados com placebo (Ensaios 3, 4 e 5) [ver Advertências e precauções (5.2)].

Reações adversas que levaram à descontinuação

Em ensaios controlados por placebo em doentes com CIC, 3% dos doentes tratados com 72 mcg (Ensaio 5) e entre 5% e 8% (Ensaios 3, 4 e 5) de doentes tratados com 145 mcg de LINZESS descontinuaram prematuramente devido a reações adversas

em comparação com entre menos de 1% e 4% (Ensaios 3, 4 e 5) de doentes tratados com placebo.

Em doentes tratados com 72 mcg de LINZESS, a razão mais frequente para descontinuação devido a reações adversas foi diarreia (2% no Ensaio 5) e, em doentes tratados com 145 mcg de LINZESS, as razões mais frequentes para descontinuação devido a reações adversas foram diarreia (entre 3% e 5% nos Ensaios 3, 4 e 5) e dor abdominal (1% nos Ensaios 3 e 4). Em comparação, menos de 1% dos doentes no braço do placebo abandonaram o estudo devido a diarreia ou dor abdominal (Ensaios 3, 4 e 5).

Reações adversas que conduziram a reduções da dose

Nos ensaios em regime aberto, a longo prazo, 1129 doentes com CIC receberam 290 mcg de LINZESS diariamente durante um período de até 18 meses. Nestes ensaios, 27% dos doentes tiveram a dose reduzida ou suspensa em virtude de reações adversas, a maioria das quais foram diarreia ou outras reações adversas gastrointestinais.

Reações adversas menos frequentes

Foram notificados casos de urgência de defecação, incontinência fecal, dispepsia e gastroenterite viral em menos de 2% dos doentes no braço de tratamento LINZESS e com uma incidência superior à do braço de tratamento com placebo.

Obstipação funcional (FC) em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos

A segurança de LINZESS 72 mcg 1x/dia foi avaliada em doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade com FC num ensaio clínico de 12 semanas em dupla ocultação, controlado por placebo (Ensaio 7) [ver Estudos clínicos (14.4)]. Houve 164 doentes por braço de tratamento.

A diarreia foi a reação adversa mais frequente e foi notificada em 4% dos doentes tratados com LINZESS comparativamente a 2% dos doentes tratados com placebo. Um doente no braço tratado com LINZESS notificou diarreia grave e descontinuou o tratamento. Nenhum doente no braço tratado com placebo descontinuou o tratamento devido a diarreia grave. A maioria dos casos notificados de diarreia começou nas primeiras 2 semanas de tratamento com LINZESS [ver Advertências e precauções (5.2)].

Outras reações adversas notificadas com uma incidência mais elevada no braço de LINZESS do que no braço de placebo incluíram náuseas (2 doentes) e desconforto abdominal e desidratação (1 doente cada).

IBS-C em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 7 anos

A segurança de LINZESS 145 mcg 1x/dia foi avaliada em 55 doentes pediátricos dos 7 aos 17 anos de idade com IBS-C num ensaio clínico de 12 semanas em dupla ocultação, de grupos paralelos (Ensaio 8) [ver Estudos clínicos (14.2)].

O perfil de segurança em doentes pediátricos tratados com LINZESS foi semelhante ao perfil de segurança de ensaios em adultos com IBS-C e CIC e em doentes pediátricos com FC. A diarreia foi a reação adversa mais frequentemente notificada em 7% dos doentes pediátricos tratados com LINZESS 145 mcg. A maioria dos casos notificados de diarreia começou nas primeiras 2 semanas de tratamento com LINZESS [ver Advertências e precauções (5.2)].

6.2 Experiência após introdução no mercado

Foram identificadas as seguintes reações adversas durante a utilização após aprovação do LINZESS. Uma vez que estas reações são notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com precisão a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Reações de hipersensibilidade: Anafilaxia, angioedema, erupção cutânea (incluindo urticária)

Reações gastrointestinais: Hematoquezia, náuseas, hemorragia retal

8 UTILIZAÇÃO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

Resumo de risco

A linaclotida e o seu metabolito ativo são absorvidos de forma pouco significativa após administração oral [ver Farmacologia clínica (12.3)], pelo que não se espera que a utilização materna resulte em exposição fetal ao medicamento. Os dados disponíveis sobre a utilização de LINZESS em mulheres grávidas não são suficientes para informar qualquer risco associado ao medicamento para defeitos congénitos graves e aborto espontâneo. Em estudos de desenvolvimento animal, não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal com a administração oral de linaclotida em ratos e coelhos durante a organogénese em doses muito superiores à dose humana máxima recomendada. Foi observada toxicidade materna grave associada a efeitos na morfologia fetal em ratinhos (ver Dados).

Desconhece-se o risco estimado de defeitos congénitos graves e aborto espontâneo para a população indicada. Todas as gravidezes apresentam um risco subjacente de malformações congénitas, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos Estados Unidos, o risco de base estimado de defeitos congénitos graves e aborto espontâneo em gravidezes clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respetivamente.

Dados

Dados de animais

Estudou-se o potencial da linaclotida no desenvolvimento embrionário em ratos, coelhos e ratinhos. Em ratinhos fêmea prenhes, os níveis de dose oral de, pelo menos, 40 000 mcg/kg/dia administrados durante a organogênese produziram toxicidade materna grave, incluindo morte, redução do peso uterino e fetal e efeitos na morfologia fetal. Doses orais de 5 000 mcg/kg/dia não produziram toxicidade materna ou quaisquer efeitos adversos no desenvolvimento embrionário em ratinhos. A administração oral de até 100 000 mcg/kg/dia em ratos e de 40 000 mcg/kg/dia em coelhos durante a organogênese não produziu toxicidade materna e não produziu efeitos no desenvolvimento embrionário. Além disso, a administração oral de até 100 000 mcg/kg/dia em ratos durante a organogênese através da lactação não produziu anomalias no desenvolvimento nem efeitos no crescimento, aprendizagem e memória, ou na fertilidade na descendência durante a maturação.

A dose humana máxima recomendada é de aproximadamente 5 mcg/kg/dia, com base num peso corporal de 60 kg. A exposição sistêmica limitada a linaclotida foi alcançada em animais durante a organogênese (AUC = 40, 640 e 25 ng•h/ml em ratos, coelhos e ratinhos, respetivamente, nos níveis de dose mais elevados). A linaclotida e o seu metabolito ativo não são mensuráveis no plasma humano após a administração das dosagens clínicas recomendadas. Por conseguinte, as doses animais e humanas não devem ser diretamente comparadas para avaliar a exposição relativa.

8.2 Lactação

Resumo de risco

A linaclotida e o seu metabolito ativo não foram detetados no leite de mulheres lactantes (ver Dados). Em adultos, as concentrações de linaclotida e do seu metabolito ativo estavam abaixo do limite de quantificação no plasma após doses múltiplas de LINZESS [ver Farmacologia clínica (12.3)]. Não se espera que a utilização materna de LINZESS resulte em exposição a linaclotida ou ao seu metabolito ativo em bebés amamentados. Não existe informação sobre os efeitos de linaclotida ou do seu metabolito ativo na produção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe de tomar LINZESS e quaisquer efeitos adversos potenciais do LINZESS no lactente amamentado ou da condição materna subjacente.

Dados

Após a administração oral de 72 mcg, 145 mcg ou 290 mcg de LINZESS, 1x/dia, durante 3 dias a mães a amamentar que tomavam linaclotida terapêuticamente, as concentrações de linaclotida e do seu metabolito estavam abaixo dos limites de quantificação (<0,25 ng/ml e <1 ng/ml, respetivamente) em todas as amostras de leite materno recolhidas ao longo de 24 horas.

8.4 Utilização pediátrica

LINZESS está contraindicado em doentes com idade inferior a 2 anos devido ao risco de desidratação grave. Em estudos não clínicos, ocorreram mortes no prazo de 24 horas em ratinhos neonatais (equivalente em idade humana de aproximadamente 0 a 28 dias) após a administração oral de linaclotida que aumentou a secreção de líquidos como consequência de agonismo GC-C elevado dependente da idade, resultando em desidratação rápida e grave (ver Dados de toxicidade animal juvenil).

Num estudo clínico de ontogenia de GC-C em crianças entre os 6 meses e menos de 18 anos de idade (N=99) destinado a medir os níveis de expressão de mRNA de GC-C em amostras duodenais e colónicas para avaliar o risco de diarreia e desidratação grave devido a agonismo de GC-C, não existiam dados suficientes sobre a expressão intestinal de GC-C para avaliar o risco de desenvolvimento de diarreia e as suas consequências potencialmente graves em crianças com menos de 2 anos de idade [ver Advertências e precauções (5.1)].

Obstipação funcional (FC)

A segurança e a eficácia do LINZESS para o tratamento da FC foram estabelecidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos. A utilização de LINZESS para esta indicação é apoiada por evidências de estudos adequados e bem controlados em doentes adultos e pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade. A segurança do LINZESS em doentes adultos e pediátricos nestes estudos clínicos foi semelhante [ver Reações adversas (6.1) e Estudos clínicos (14.4)].

A segurança e a eficácia do LINZESS para o tratamento da FC não foram estabelecidas em doentes pediátricos com idade inferior a 6 anos.

Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C)

A segurança e a eficácia do LINZESS para o tratamento da IBS-C foram estabelecidas em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 7 anos. A utilização de LINZESS para esta indicação é apoiada por evidências de estudos adequados e bem controlados em doentes adultos e pediátricos dos 7 aos 17 anos de idade. A segurança do LINZESS em doentes adultos e pediátricos nestes estudos clínicos foi semelhante [ver Reações adversas (6.1) e Estudos clínicos (14.2)].

A segurança e a eficácia do LINZESS para o tratamento da IBS-C não foram estabelecidas em doentes pediátricos com idade inferior a 7 anos.

Dados de toxicidade animal juvenil

Em estudos de toxicologia em ratinhos neonatais, a administração oral de linaclotida a 10 mcg/kg/dia causou mortes no dia 7 pós-natal (idade humana equivalente de aproximadamente 0 a 28 dias). Estas mortes deveram-se a desidratação rápida e grave produzida por desvios de líquidos significativos para o lúmen intestinal resultantes de agonismo de GC-C em ratinhos neonatais [ver Contraindicações (4) e Advertências e precauções (5.1)].

A tolerabilidade a linaclotida aumenta com a idade em ratinhos juvenis. Em ratinhos de 2 semanas, a linaclotida foi bem tolerada numa dose de 50 mcg/kg/dia, mas ocorreram mortes após uma dose oral única de 100 mcg/kg. Em ratinhos de 3 semanas, a linaclotida foi bem tolerada a 100 mcg/kg/dia, mas ocorreram mortes após uma dose oral única de 600 mcg/kg.

8.5 Utilização geriátrica

Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C)

Dos 2219 doentes com IBS-C nos estudos clínicos controlados por placebo de LINZESS (Ensaio 1, 2 e 6), 154 (7%) tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 34 (2%) tinham 75 anos ou mais. Os estudos clínicos do LINZESS não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais jovens.

Obstipação idiopática crónica (CIC)

Dos 2498 doentes com CIC nos estudos clínicos controlados por placebo de LINZESS (Ensaio 3, 4 e 5), 273 (11%) tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 56 (2%) tinham 75 anos ou mais. Os estudos clínicos do LINZESS não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um doente idoso deve ser cautelosa, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapêutica medicamentosa.

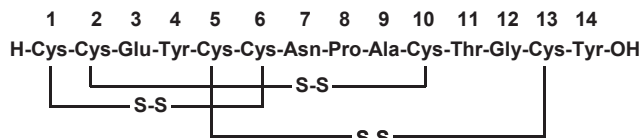
10 SOBREDOSAGEM

Foram administradas doses únicas de LINZESS de 2897 mcg a 22 participantes saudáveis; o perfil de segurança nestes participantes foi consistente com o da população geral tratada com LINZESS, sendo a diarreia a reação adversa mais frequentemente notificada.

11 DESCRIÇÃO

LINZESS (linaclotida) é um agonista do recetor da guanilato ciclase-C (GC-C). A linaclotida é um peptídeo de 14 aminoácidos com o seguinte nome 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 (dissulfureto).

A fórmula molecular de linaclotida é C₅₉H₇₉N₁₅O₂₁S₆ e o seu peso molecular é 1526,8. A sequência de aminoácidos para a linaclotida é mostrada abaixo:



Linaclotida é um pó amorfo, branco a esbranquiçado. É ligeiramente solúvel em água e cloreto de sódio aquoso (0,9%). LINZESS contém esferas revestidas de linaclotida em cápsulas de gelatina dura. LINZESS está disponível em cápsulas de 72 mcg, 145 mcg e 290 mcg para administração oral.

Os componentes inativos das cápsulas de LINZESS 72 mcg incluem: cloreto de cálcio dihidratado, L-histidina, celulose microcristalina, álcool polivinílico e talco. Os componentes do invólucro da cápsula incluem gelatina e dióxido de titânio.

Os componentes inativos das cápsulas de LINZESS 145 mcg e 290 mcg incluem: cloreto de cálcio dihidratado, hipromelose, L-leucina e celulose microcristalina. Os componentes do invólucro da cápsula incluem gelatina e dióxido de titânio.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de ação

A linaclotida está estruturalmente relacionado com a guanilina e uroguanilina humanas e funciona como um agonista do recetor da guanilato ciclase-C (GC-C). Tanto a linaclotida como o seu metabolito ativo ligam-se à GC-C e atuam localmente na superfície luminal do epitélio intestinal. A ativação da GC-C resulta num aumento nas concentrações intracelular e extracelular de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). A elevação no cGMP intracelular estimula a secreção de cloreto e bicarbonato para o lúmen intestinal, principalmente através da ativação do canal de iões do regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), resultando no aumento do fluido intestinal e no trânsito acelerado. Em modelos animais, a linaclotida demonstrou acelerar o trânsito gastrointestinal e reduzir a dor intestinal.

Num modelo animal de dor visceral, a linaclotida reduziu a contração do músculo abdominal e diminuiu a atividade dos nervos que provocam sensibilidade à dor, aumentando o cGMP extracelular.

12.2 Farmacodinâmica

Efeito dos alimentos

Tomar LINZESS imediatamente após um pequeno-almoço com muita gordura resultou em fezes mais soltas e uma frequência de fezes mais elevada em comparação com a toma em jejum [ver *Dosagem e administração* (2.1, 2.2)]. Em ensaios clínicos, o LINZESS foi administrado com o estômago vazio, pelo menos, 30 minutos antes de uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias.

12.3 Farmacocinética

Absorção

LINZESS é absorvido minimamente com disponibilidade sistémica negligenciável após administração oral. As concentrações de linaclotida e do seu metabolito ativo no plasma estão abaixo do limite de quantificação após administração de doses orais de 72 mcg, 145 mcg ou 290 mcg. Por conseguinte, não é possível calcular os parâmetros farmacocinéticos padrão, tais como a área sob a curva (AUC), a concentração máxima (C_{max}) e a semivida ($t_{1/2}$).

Efeito dos alimentos

Nem a linaclotida nem o seu metabolito ativo foram detetados no plasma após a administração de LINZESS 290 mcg 1x/dia durante 7 dias, tanto no estado pré-prandial como pós-prandial, em participantes saudáveis.

Distribuição

Dado que as concentrações plasmáticas de linaclotida após doses orais recomendadas não são mensuráveis, não se espera que o linaclotida seja distribuído para os tecidos em qualquer extensão clinicamente relevante.

Eliminação

Metabolismo

A linaclotida é metabolizada no trato gastrointestinal no seu metabolito ativo principal pela perda da fração terminal de tirosina. Tanto a linaclotida como o metabolito são proteoliticamente degradados no lúmen intestinal em peptídeos mais pequenos e aminoácidos de ocorrência natural.

Excreção

A recuperação de peptídeos ativos nas amostras de fezes de participantes saudáveis no período pós-prandial e pré-prandial após a administração de LINZESS 290 mcg 1x/dia durante sete dias teve como média cerca de 5% (pré-prandial) e cerca de 3% (pós-prandial) e todos como metabolito ativo.

Populações específicas

Compromisso renal e hepático

Não é expectável que o compromisso renal ou hepático afete a depuração da linaclotida ou do metabolito ativo, uma vez que o metabolismo do linaclotida ocorre no trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas não são mensuráveis no plasma após a administração da dose recomendada.

Estudos de interação medicamentosa

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com LINZESS. As exposições sistémicas do medicamento e do metabolito ativo são negligenciáveis após administração oral.

A linaclotida não interage com o sistema enzimático do citocromo P450 com base nos resultados de estudos *in vitro*. Além disso, a linaclotida não interage com transportadores comuns de efluxo e captação [incluindo o transportador de efluxo P-glicoproteína (P-gp)]. Com base nestes dados *in vitro*, não se prevêem interações medicamentosas através da modulação de enzimas CYP ou transportadores comuns.

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogénese, mutagénese, compromisso da fertilidade

Carcinogénese

Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, a linaclotida não foi tumorigénico em ratos em doses até 3500 mcg/kg/dia ou em ratinhos em doses até 6000 mcg/kg/dia. A dose humana máxima recomendada é de aproximadamente 5 mcg/kg/dia, com base num peso corporal de 60 kg. A exposição sistémica limitada a linaclotida e ao seu metabolito ativo foi alcançada nos níveis de dose testados em animais, não tendo ocorrido exposição detetável em seres humanos. Por conseguinte, as doses animais e humanas não devem ser diretamente comparadas para avaliar a exposição relativa.

Mutagénese

A linaclotida não foi genotóxico num ensaio *in vitro* de mutação reversa bacteriana (Ames) nem no ensaio *in vitro* de aberração cromossómica em linfócitos de cultura de sangue periférico humano.

Comprometimento da fertilidade

A linaclotida não teve qualquer efeito na fertilidade ou função reprodutiva em ratos machos e fêmeas em doses orais de até 100 000 mcg/kg/dia.

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em adultos

A eficácia do LINZESS para o tratamento da IBS-C foi estabelecida em dois ensaios multicêntricos, em dupla ocultação, controlados por placebo, aleatorizados em doentes adultos [Ensaio 1 (NCT00948818) e 2 (NCT00938717)]. Um total de 800 doentes no Ensaio 1 e 804 doentes no Ensaio 2 [idade média global de 44 anos (intervalo 18 a 87 anos), 90% mulheres, 77% caucasianos, 19% negros e 12% hispânicos] receberam tratamento com LINZESS 290 mcg ou placebo 1x/dia e foram avaliados quanto à eficácia. Todos os doentes cumpriram os critérios para SII “Roma II” e foram obrigados, durante o período de situação basal de 2 semanas, a cumprir os seguintes critérios:

- uma classificação de dor abdominal média de, pelo menos, 3 numa escala de classificação numérica de 0 a 10 pontos
- menos de 3 evacuações espontâneas completas (EEC) por semana [uma EEC é uma evacuação espontânea (EE) associada a uma sensação de evacuação completa; uma EE é uma evacuação que ocorre na ausência do uso de laxantes], e
- igual ou inferior a 5 EE por semana.

Os desenhos do ensaio foram idênticos ao longo das primeiras 12 semanas e, posteriormente, diferiram apenas no facto de que o Ensaio 1 incluiu um período de retirada aleatorizada (RA) de 4 semanas e o Ensaio 2 continuou durante 14 semanas adicionais (total de 26 semanas) de tratamento em dupla ocultação. Durante os ensaios, os doentes puderam continuar com doses estáveis de laxantes ou amolecedores das fezes, mas não foram autorizados a tomar laxantes, bismuto, agentes procinéticos ou outros medicamentos para tratar a SII-C ou a obstipação crónica.

A eficácia de LINZESS foi avaliada utilizando análises globais de doentes com resposta e parâmetros de avaliação de alteração desde a situação basal. Os resultados para os parâmetros de avaliação basearam-se na informação fornecida diariamente pelos doentes em diários.

Os 4 parâmetros de avaliação de eficácia primários de doente com resposta basearam-se num doente que apresentasse resposta semanal durante, pelo menos, 9 das primeiras 12 semanas de tratamento ou, pelo menos, 6 das primeiras 12 semanas de tratamento. Para o parâmetro de avaliação primário de doente com resposta combinada de 9 das 12 semanas, um doente tinha de apresentar uma redução de, pelo menos, 30% da dor abdominal média em relação à situação basal, pelo menos 3 EEC e um aumento de, pelo menos, 1 EEC em relação à situação basal, tudo na mesma semana durante, pelo menos, 9 das primeiras 12 semanas de tratamento. Cada um dos 2 componentes do parâmetro de avaliação de doente com resposta combinada de 9 das 12 semanas, dor abdominal e EEC foi também um parâmetro de avaliação primário.

Para o parâmetro de avaliação primário de doente com resposta combinada de 6 das 12 semanas, um doente tinha de apresentar uma redução de, pelo menos, 30% da dor abdominal média em relação à situação basal e um aumento de, pelo menos, 1 EEC em relação à situação basal, tudo na mesma semana durante, pelo menos, 6 das primeiras 12 semanas de tratamento. Para ser considerado um doente com resposta para esta análise, os doentes não tinham de ter, pelo menos, 3 EEC por semana.

Os resultados de eficácia para os parâmetros de avaliação de doente com resposta de 9 das 12 semanas e 6 das 12 semanas são apresentados nas Tabelas 3 e 4, respetivamente. Em ambos os ensaios, a proporção de doentes com resposta ao LINZESS 290 mcg foi significativamente mais elevada do ponto de vista estatístico que com placebo.

Tabela 3: Taxas de resposta de eficácia em dois ensaios controlados por placebo em adultos com IBS-C (Ensaio 1 e 2): Pelo menos 9 das 12 semanas

	Ensaio 1			Ensaio 2		
	LINZESS 290 mcg 1x/dia (N=405)	Placebo (N=395)	Diferença de tratamento [IC de 95 %]	LINZESS 290 mcg 1x/dia (N=401)	Placebo (N=403)	Diferença de tratamento [IC de 95 %]
Doente com resposta combinada* (Doente com resposta com dor abdominal e EEC)	12%	5%	7% [3,2%, 10,9%]	13%	3%	10% [6,1%, 13,4%]
Doente com resposta com dor abdominal* (≥30% redução da dor abdominal)	34%	27%	7% [0,9%, 13,6%]	39%	20%	19% [13,2%, 25,4%]
Doente com resposta com EEC* (≥3 EEC e aumento ≥1 EEC desde a situação basal)	20%	6%	13% [8,6%, 17,7%]	18%	5%	13% [8,7%, 17,3%]
* Parâmetros de avaliação primários Nota: análises com base nas primeiras 12 semanas de tratamento para ambos os Ensaios 1 e 2 IC = Intervalo de confiança						

Tabela 4: Taxas de resposta de eficácia em dois ensaios controlados por placebo em adultos com IBS-C (Ensaio 1 e 2): Pelo menos 6 das 12 semanas

	Ensaio 1			Ensaio 2		
	LINZESS 290 mcg 1x/dia (N=405)	Placebo (N=395)	Diferença de tratamento [IC de 95 %]	LINZESS 290 mcg 1x/dia (N=401)	Placebo (N=403)	Diferença de tratamento [IC de 95 %]
Doente com resposta combinada* (Doente com resposta com dor abdominal e EEC)	34%	21%	13% [6,5%, 18,7%]	34%	14%	20% [14,0%, 25,5%]
Doente com resposta com dor abdominal** (≥30% redução da dor abdominal)	50%	37%	13% [5,8%, 19,5%]	49%	34%	14% [7,6%, 21,1%]
Doente com resposta com EEC** (aumento ≥1 EEC desde a situação basal)	49%	30%	19% [12,4%, 25,7%]	48%	23%	25% [18,7%, 31,4%]
* Parâmetro de avaliação primário, ** Parâmetros de avaliação secundários Nota: análises com base nas primeiras 12 semanas de tratamento para ambos os Ensaios 1 e 2 IC = Intervalo de confiança						

Em cada ensaio, foi observada melhoria desde a situação basal na dor abdominal e na frequência de EEC ao longo das primeiras 12 semanas dos períodos de tratamento. Para a alteração desde a situação basal na escala de dor abdominal de 11 pontos, LINZESS 290 mcg começou a distinguir-se do placebo na primeira semana. Foram observados efeitos máximos nas Semanas 6 a 9 e foram mantidos até ao final do estudo. A diferença média de tratamento em relação ao placebo na Semana 12 foi uma diminuição na pontuação de dor de aproximadamente 1,0 ponto em ambos os ensaios (utilizando uma escala de 11 pontos). O efeito máximo na

frequência de EEC ocorreu na primeira semana e para a alteração desde a situação basal na frequência de EEC na semana 12, a diferença entre placebo e LINZESS foi de aproximadamente 1,5 EEC por semana em ambos os ensaios.

Em cada ensaio, além das melhorias na dor abdominal e frequência da EEC ao longo das primeiras 12 semanas do período de tratamento, foram observadas melhorias no seguinte quando LINZESS foi comparado com placebo: Frequência de EE [EE/semana], consistência das fezes [conforme medida pela Escala de Fezes de Bristol (Bristol Form Scale, BSFS)] e quantidade de esforço com evacuações (quantidade de tempo a fazer força ou esforço físico para evacuar).

Durante o período de retirada aleatorizada de 4 semanas no Ensaio 1, os doentes que receberam LINZESS durante o período de tratamento de 12 semanas foram novamente aleatorizados para receber placebo ou continuar o tratamento com LINZESS 290 mcg. Nos doentes tratados com LINZESS novamente aleatorizados para placebo, a frequência de EEC e a intensidade da dor abdominal regressaram à situação basal no prazo de 1 semana e não resultaram em agravamento em comparação com a situação basal. Os doentes que continuaram com LINZESS mantiveram a sua resposta à terapêutica ao longo das 4 semanas adicionais. Os doentes a receber placebo que foram atribuídos ao LINZESS apresentaram um aumento na frequência de EEC e uma diminuição nos níveis de dor abdominal que foram semelhantes aos observados nos doentes a tomar LINZESS durante o período de tratamento.

O Ensaio 6 (NCT03573908) foi um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de braços paralelos, que avaliou a segurança e eficácia de LINZESS em doentes com IBS-C ao longo de um período de tratamento de 12 semanas, seguido de um período de retirada aleatorizada de 4 semanas. Um total de 614 doentes [idade média de 47 anos (intervalo de 18 a 85 anos), 81% mulheres, 63% brancos, 24% negros e 27% hispânicos] recebeu tratamento com LINZESS 290 mcg ou placebo 1x/dia e todos os doentes cumpriram os critérios para IBS-C de “Roma III”.

A eficácia de LINZESS foi avaliada utilizando um parâmetro de avaliação primário com base na pontuação abdominal média (composto de inchaço abdominal, desconforto abdominal e dor abdominal) ao longo de 12 semanas. O parâmetro de avaliação secundário foi uma análise de doentes com resposta com base numa melhoria de, pelo menos, 2,5 pontos na pontuação abdominal desde a situação basal durante, pelo menos, 6 das 12 semanas, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Parâmetros de avaliação de eficácia num ensaio controlado por placebo em adultos com IBS-C (Ensaio 6): Alteração global desde a situação basal na pontuação abdominal e taxas de doentes com resposta durante, pelo menos, 6 das 12 semanas

	Ensaio 6		
	LINZESS 290 mcg 1x/dia (N=306)	Placebo (N=308)	Diferença de tratamento [IC de 95 %]
Pontuação abdominal na situação basal	6,4	6,5	
Alteração média de 12 semanas dos mínimos quadrados desde a situação basal na classificação abdominal*	-1,9	-1,2	-0,7 [-1,0, -0,4]
Pontuação abdominal 6 de 12 semanas de resposta**	34%	18,5%	15,5% [8,6%, 22,3%]
* Parâmetro de avaliação primário, ** Parâmetro de avaliação secundário Cada sintoma abdominal foi classificado numa escala de classificação numérica de 0 a 10 pontos, em que 0=nenhum [sintoma] e 10=pior possível [sintoma]. IC = Intervalo de confiança			

14.2 Síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 7 anos

A eficácia do LINZESS para o tratamento da IBS-C em doentes pediátricos dos 7 aos 17 anos de idade foi estabelecida num ensaio clínico de 12 semanas, em dupla ocultação, de grupos paralelos, aleatorizado, multicêntrico (Ensaio 8; NCT04026113). Foi aleatorizado um total de 108 doentes para receber tratamento com LINZESS 145 mcg 1x/dia ou uma dosagem mais elevada do que a recomendada de LINZESS. O grupo de dosagem de LINZESS mais elevado não demonstrou benefício de tratamento adicional em comparação com LINZESS 145 mcg 1x/dia. Um total de 53 doentes que receberam tratamento com LINZESS 145 mcg 1x/dia foi avaliado quanto à eficácia. Os doentes avaliados tinham uma idade média de 13 anos (intervalo de 7 a 17 anos); 57% eram do sexo feminino; 34% identificaram-se como hispânicos ou latinos; 72% identificaram-se como caucasianos, 25% como negros ou afro-americanos e 4% como asiáticos.

Todos os doentes cumpriram os critérios de “Roma III” para IBS-C em crianças/adolescentes que exigem que, pelo menos uma vez por semana durante pelo menos 2 meses antes da consulta de seleção, o participante tenha sentido desconforto abdominal (uma sensação de desconforto não descrita como dor) ou dor associada a 2 ou mais dos seguintes, pelo menos, 25% do tempo:

- Melhoria com evacuação
- Início associado a uma alteração na frequência das fezes
- Início associado a uma alteração na forma (aparência) das fezes

Os doentes também tinham de ter uma classificação média de dor abdominal diurna ≥1 (numa escala de 0-4) e tinham uma média de menos de 3 EE por semana durante os 14 dias antes da aleatorização.

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes que alcançaram, pelo menos, uma redução de 30% na dor abdominal e um aumento de, pelo menos, 2 evacuações espontâneas (EE)/semana em relação à situação basal durante, pelo menos, 6 de 12 semanas (doente com resposta combinada) O resultado do parâmetro de avaliação primário de eficácia é apresentado na Tabela 6.

Tabela 6: Taxa de resposta de eficácia em doentes pediátricos dos 7 aos 17 anos de idade com IBS-C (Ensaio 8): Pelo menos 6 das 12 semanas

	Ensaio 8
	LINZESS 145 mcg 1x/dia n (%) [IC de 95%] N=53
Doente com resposta combinada† (Doente com resposta com dor abdominal e EE)	16 (30%) [18%, 44%]
Doente com resposta com dor abdominal (≥30% redução da dor abdominal)	36 (68%)
Doente com resposta com EE (aumento ≥2 EE desde a situação basal)	21 (40%)
† O parâmetro de avaliação primário de doente com resposta combinada é definido como um doente que tem uma redução de pelo menos 30% na dor abdominal e um aumento de pelo menos 2 EE/semana desde a situação basal durante, pelo menos, 6 de 12 semanas.	

A frequência de dor abdominal e EE melhorou durante a semana 1 e foi mantida ao longo do restante período de tratamento de 12 semanas.

14.3 Obstipação idiopática crónica (CIC) em adultos

A eficácia do LINZESS para o tratamento da CIC foi estabelecida em dois ensaios clínicos multicêntricos, em dupla ocultação, controlados por placebo, aleatorizados, em doentes adultos (Ensaio 3 e 4). Um total de 642 doentes no Ensaio 3 e 630 doentes no Ensaio 4 [idade média global de 48 anos (intervalo 18 a 85 anos), 89% mulheres, 76% caucasianos, 22% negros, 10% hispânicos] recebeu tratamento com LINZESS 145 mcg, 290 mcg ou placebo 1x/dia e foi avaliado quanto à eficácia. Todos os doentes cumpriram os critérios de “Roma II” modificados para a obstipação funcional. Os critérios de “Roma II” modificados foram inferiores a 3 evacuações espontâneas (EE) por semana e 1 dos seguintes sintomas durante, pelo menos, 12 semanas, que não necessitam de ser consecutivos, nos 12 meses anteriores:

- Esforço durante mais de 25% das evacuações
- Fezes grumosas ou duras durante mais de 25% das evacuações
- Sensação de evacuação incompleta durante mais de 25% das evacuações

Os doentes também tinham de ter menos de 3 EEC por semana e menos de ou igual a 6 EE por semana durante um período de situação basal de 2 semanas. Os doentes foram excluídos se cumprissem os critérios para IBS-C ou tivessem tido impacto fecal que exigisse tratamento em serviço de urgência.

Os desenhos do ensaio foram idênticos ao longo das primeiras 12 semanas. O Ensaio 3 também incluiu um período adicional de retirada aleatorizada (RA) de 4 semanas. Durante os ensaios, os doentes puderam continuar com doses estáveis de laxantes de volume ou amolecedores das fezes, mas não foram autorizados a tomar laxantes, bismuto, agentes procinéticos ou outros medicamentos para tratar a obstipação crónica.

A eficácia de LINZESS foi avaliada utilizando uma análise de resposta e parâmetros de avaliação de alteração desde a situação basal. Os resultados para os parâmetros de avaliação basearam-se na informação fornecida diariamente pelos doentes em diários.

Um doente com resposta com EEC nos ensaios CIC foi definido como um doente que tinha, pelo menos, 3 EEC e um aumento de, pelo menos, 1 EEC desde a situação basal numa determinada semana durante, pelo menos, 9 semanas do período de tratamento de 12 semanas. As taxas de doentes com resposta de EEC são apresentadas na Tabela 6. Durante os ensaios individuais controlados por placebo em dupla ocultação, LINZESS 290 mcg não ofereceu consistentemente um

benefício adicional de tratamento clinicamente significativo em relação ao placebo do que o observado com a dose de LINZESS 145 mcg. Por conseguinte, a dose de 145 mcg é a dose recomendada. Apenas os dados para a dose aprovada de 145 mcg de LINZESS são apresentados na Tabela 7.

Nos Ensaios 3 e 4, a proporção de doentes com resposta com EEC foi significativamente superior em termos estatísticos com a dose de LINZESS 145 mcg do que com placebo.

Tabela 7: Taxas de resposta de eficácia em dois ensaios controlados por placebo em adultos com CIC (Ensaio 3 e 4): Pelo menos 9 das 12 semanas

	Ensaio 3			Ensaio 4		
	LINZESS 145 mcg 1x/dia (N=217)	Placebo (N=209)	Diferença de tratamento [IC de 95%]	LINZESS 145 mcg 1x/dia (N=213)	Placebo (N=215)	Diferença de tratamento [IC de 95%]
Doente com resposta com EEC* (≥3 EEC e aumento ≥1 EEC desde a situação basal)	20%	3%	17% [11,0%, 22,8%]	15%	6%	10% [4,2%, 15,7%]
*Parâmetro de avaliação primário IC = Intervalo de confiança						

A frequência de EEC atingiu o nível máximo durante a semana 1 e também foi demonstrada durante o restante do período de tratamento de 12 semanas no Ensaio 3 e Ensaio 4. Para a alteração média desde a situação basal na frequência de EEC na Semana 12, a diferença entre placebo e LINZESS foi de aproximadamente 1,5 EEC.

Em média, os doentes que receberam LINZESS nos 2 ensaios tiveram melhorias significativamente maiores em comparação com os doentes que receberam placebo na frequência de fezes (EEC/semana e EE/semana) e na consistência das fezes (conforme medido pela BSFS).

Em cada ensaio, além de melhorias na frequência de EEC ao longo das primeiras 12 semanas do período de tratamento, foram observadas melhorias em cada um dos seguintes itens quando LINZESS foi comparado com placebo: Frequência de EE [EE/semana], consistência das fezes (conforme medida pela BSFS) e quantidade de esforço com evacuações (quantidade de tempo a fazer força ou esforço físico para evacuar).

Durante o período de retirada aleatorizada de 4 semanas no Ensaio 3, os doentes que receberam LINZESS durante o período de tratamento de 12 semanas foram novamente aleatorizados para receber placebo ou continuar o tratamento com a mesma dose de LINZESS tomada durante o período de tratamento. Nos doentes tratados com LINZESS novamente aleatorizados para placebo, a frequência de EEC e EE regressou à situação basal no prazo de 1 semana e não resultou em agravamento quando comparado com a situação basal. Os doentes que continuaram com LINZESS mantiveram a sua resposta à terapêutica ao longo das 4 semanas adicionais. Os doentes a receber placebo que foram atribuídos ao LINZESS apresentaram um aumento na frequência de EEC e EE semelhante aos níveis observados em doentes a tomar LINZESS durante o período de tratamento.

Foi estabelecida uma dose de 72 mcg de LINZESS num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em doentes adultos (Ensaio 5). Um total de 1223 doentes (idade média global de 46 anos [intervalo de 18 a 90 anos], 77% do sexo feminino, 71% caucasianos, 24% negros, 43% hispânicos) recebeu tratamento com LINZESS 72 mcg ou placebo 1x/dia e foi avaliado quanto à eficácia. Todos os doentes cumpriram os critérios de “Roma III” modificados para a obstipação funcional. O Ensaio 5 foi idêntico aos Ensaios 3 e 4 ao longo das primeiras 12 semanas. A eficácia da dose de 72 mcg foi avaliada utilizando uma análise de resposta em que um doente com resposta com EEC foi definido como um doente que tinha, pelo menos, 3 EEC e um aumento de, pelo menos, 1 EEC desde a situação basal numa determinada semana durante, pelo menos, 9 semanas do período de tratamento de 12 semanas, o que foi o mesmo definido nos Ensaios 3 e 4. As taxas de resposta para o parâmetro de avaliação de doente com resposta com EEC foram de 13% para LINZESS 72 mcg e 5% para placebo. A diferença entre LINZESS 72 mcg e placebo foi de 9% (IC de 95%: 4,8%, 12,5%).

Foi realizada uma análise separada utilizando uma definição alternativa de doente com resposta com EEC. Nesta análise, um doente com resposta com EEC foi definido como um doente que tinha, pelo menos, 3 EEC e um aumento de, pelo menos, 1 EEC a partir da situação basal numa determinada semana durante, pelo menos, 9 semanas do período de tratamento de 12 semanas e, pelo menos, 3 das últimas 4 semanas do período de tratamento. As taxas de resposta para o parâmetro de avaliação de doente com resposta com EEC alternativo foram de 12% para LINZESS 72 mcg e 5% para placebo. A diferença entre LINZESS 72 mcg e placebo foi de 8% (IC de 95%: 3,9%, 11,5%).

14.4 Obstipação funcional (FC) em doentes pediátricos com idade igual ou superior aos 6 anos

A eficácia do LINZESS para o tratamento da FC em doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade foi estabelecida num ensaio clínico de 12 semanas, em dupla ocultação, controlado por placebo, aleatorizado, multicêntrico (Ensaio 7; NCT04026113). Um total de 328 doentes recebeu tratamento com LINZESS 72 mcg ou placebo 1x/dia e foi avaliado quanto à eficácia. Os doentes no ensaio tinham uma idade média de 11 anos (intervalo de 6 a 17 anos); 55% eram do sexo feminino; 45% identificaram-se como hispânicos ou latinos; 70% identificaram-se como caucasianos, 26% como negros ou afro-americanos, 2% como asiáticos e 2% identificaram-se como outro grupo racial. Para a inclusão no ensaio, os critérios de “Roma III” para a FC de criança/adolescente foram modificados para exigir que os doentes tenham menos de 3 evacuações espontâneas (EE) por semana (definido como uma evacuação que ocorreu na ausência de utilização de laxante, enema ou supositório no dia de calendário ou antes da evacuação) e 1 ou mais dos seguintes critérios, uma vez por semana, pelo menos, 2 meses antes da consulta de seleção:

- Historial de retenção de fezes ou retenção voluntária excessiva de fezes
- Historial de evacuações dolorosas ou difíceis
- Historial de fezes de grande diâmetro que podem obstruir a sanita
- Presença de uma grande massa fecal no reto
- Pelo menos 1 episódio de incontinência fecal por semana

Os doentes também tinham de ter uma média inferior a 3 EE por semana durante o período de situação basal de 2 semanas. Os doentes foram excluídos se cumprissem os critérios para IBS-C pediátrica ou tivessem tido impacto fecal. Foi permitido aos doentes continuarem com doses previamente estáveis de laxantes de volume, fibras, amolecedores de fezes ou probióticos. Durante o ensaio, os doentes podiam usar bisacodilo ou senna conforme necessário, mas não podiam tomar outros laxantes, bismuto, agentes procinéticos ou outros medicamentos para tratar a obstipação funcional.

A eficácia do LINZESS no tratamento da FC em doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade foi avaliada utilizando parâmetros de avaliação de alteração desde a situação basal. O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a alteração de 12 semanas desde a situação basal na taxa de frequência de EE. Os resultados demonstraram que os doentes que receberam LINZESS apresentaram melhorias estatisticamente significativas em comparação com o placebo, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetro de avaliação de eficácia em ensaio controlado por placebo de doentes pediátricos dos 6 aos 17 anos de idade com FC (Ensaio 7): alteração de 12 semanas desde a situação basal na taxa de frequência de EE (EE/semana)

	Ensaio 7		
	LINZESS 72 mcg 1x/dia (N=164)	Placebo (N=164)	Diferença de tratamento [IC de 95%]
Taxa de frequência de EE na situação basal	1.2	1.3	
Alteração média de 12 semanas dos mínimos quadrados desde a situação basal na taxa de frequência de EE*	2,6	1.3	1,3 [0,7, 1,8]
* Parâmetro de avaliação primário IC = Intervalo de confiança			

A frequência de EE melhorou durante a semana 1 e foi mantida ao longo do restante do período de tratamento de 12 semanas.

16 COMO É FORNECIDO/CONSERVAÇÃO E MANUSEAMENTO

Como é fornecido

LINZESS Cápsula Dosagem	Descrição	Embalagem	Número NDC
72 mcg	Cápsulas de gelatina dura opacas brancas a esbranquiçadas com marcação com tinta cinzenta “FL 72”	Frasco de 30	0456-1203-30
145 mcg	Cápsulas de gelatina dura opacas brancas a esbranquiçadas com marcação com tinta cinzenta “FL 145”	Frasco de 30	0456-1201-30
290 mcg	Cápsulas de gelatina dura opacas brancas a esbranquiçadas com marcação com tinta cinzenta “FL 290”	Frasco de 30	0456-1202-30

Conservação

Conservar a 25 °C (77 °F); variações permitidas entre 15 °C e 30 °C (59 °F e 86 °F) [ver Temperatura ambiente controlada USP].

Mantenha o LINZESS na embalagem original. Não subdivida nem reembale. Proteja da humidade. Não retire o dessecante do recipiente. Mantenha os frascos bem fechados num local seco.

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO DOENTE

Aconselhe o doente a ler o rótulo para o doente aprovado pela FDA (Guia de Medicação).

Aconselhe os doentes:

Diarreia

- Pare o LINZESS e contacte o seu profissional de saúde se sentir dor abdominal incomum ou grave e/ou diarreia grave, especialmente se em combinação com hematocúria ou melena [ver Advertências e precauções (5.2)].

Ingestão acidental

- A ingestão acidental de LINZESS em crianças, especialmente em doentes com menos de 2 anos de idade, pode resultar em diarreia e desidratação graves. Instrua os doentes a tomar medidas para conservar o LINZESS em segurança e fora do alcance de crianças e a eliminar o LINZESS não utilizado [ver Contraindicações (4), Advertências e precauções (5.1, 5.2)].

Instruções de administração e manuseamento

- Tome LINZESS 1x/dia, com o estômago vazio, pelo menos, 30 minutos antes de uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias [ver Dosagem e administração (2.2)].
- Se falhar uma dose, ignore a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome 2 doses ao mesmo tempo.
- Engula as cápsulas de LINZESS inteiras. Não esmague ou mastigue as cápsulas ou o conteúdo das cápsulas.
- Para doentes que não consigam engolir a cápsula inteira, as cápsulas LINZESS podem ser abertas e administradas por via oral em compota de maçã ou com água engarrafada ou administradas com água através de um tubo nasogástrico ou de gastrostomia, conforme descrito no Guia de Medicação.
- Mantenha o LINZESS na embalagem original. Não subdivida nem reembale. Proteja da humidade. Não retire o dessecante do recipiente. Mantenha os frascos bem fechados num local seco.

Comercializado por:

AbbVie, Inc.
North Chicago, IL 60064

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
Boston, MA, 02110

© 2025 AbbVie e Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Todos os direitos reservados.

LINZESS e o seu desenho são marcas comerciais registadas da Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Para mais informações, visite www.LINZESS.com ou telefone para 1-800-678-1605.

Ref.: 20096895

LAB-13758 ENGLISH MASTER

LAB-13933 PORTUGUESE MASTER

GUIA DE MEDICAÇÃO
LINZESS® (lin-ZESS)
(linaclotide)
capsules, for oral use

Quais são as informações mais importantes que devo saber sobre LINZESS?

- Não dê LINZESS a crianças com menos de 2 anos de idade. O medicamento pode prejudicá-las.

Consulte a secção “**Quais são os possíveis efeitos secundários de LINZESS?**” para mais informações sobre os efeitos secundários.

O que é o LINZESS?

LINZESS é um medicamento sujeito a receita médica utilizado para tratar:

- síndrome do intestino irritável com obstipação (IBS-C) em adultos e em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 7 anos.
- um tipo de obstipação chamado obstipação idiopática crónica (CIC) em adultos. “Idiopática” significa que a causa da obstipação é desconhecida.
- obstipação funcional em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos.

Não se sabe se o LINZESS é seguro e eficaz em crianças com obstipação funcional com menos de 6 anos de idade ou em crianças com IBS-C com menos de 7 anos de idade.

Quem não deve tomar LINZESS?

- **Não dê LINZESS a crianças com menos de 2 anos de idade.** LINZESS pode causar diarreia grave e a criança pode ficar com desidratação grave (perda de uma grande quantidade de água corporal e sal).
- Não tome LINZESS se um profissional de saúde lhe disser que tem um bloqueio intestinal (obstrução intestinal).

Antes de tomar LINZESS, informe o seu profissional de saúde sobre todas as suas condições médicas, incluindo se:

- estiver grávida ou a planear engravidar. Não se sabe se o LINZESS será prejudicial para o feto.
- estiver a amamentar ou a planear amamentar. Você e o seu profissional de saúde devem decidir se irá tomar LINZESS e amamentar.

Informe o seu profissional de saúde sobre todos os medicamentos que toma, incluindo medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, vitaminas e suplementos de ervas.

Como devo tomar LINZESS?

- Tome LINZESS exatamente como indicado pelo seu profissional de saúde.
- Tome LINZESS 1 vez por dia, com o estômago vazio, pelo menos, 30 minutos antes de uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Também deve esperar 30 minutos antes de comer uma refeição se tomar LINZESS com compota de maçã ou misturado com água.
- Caso se esqueça de tomar uma dose, ignore a dose em falta. Basta tomar a dose seguinte à hora habitual. Não tome 2 doses ao mesmo tempo.
- As cápsulas de LINZESS devem ser engolidas inteiras. Não esmague nem mastigue LINZESS.
 - Os doentes que não consigam engolir cápsulas de LINZESS inteiras podem abrir a cápsula de LINZESS e polvilhar as esferas de LINZESS sobre a compota de maçã ou misturar LINZESS com água engarrafada antes de engolir.

Não se sabe se o LINZESS é seguro e eficaz quando polvilhado sobre outros alimentos ou misturado com outros líquidos.

Tomar LINZESS em compota de maçã:

- Coloque 1 colher de chá de compota de maçã à temperatura ambiente num recipiente limpo. Abra a cápsula de LINZESS e polvilhe todas as esferas de LINZESS na compota de maçã.
- Engula todas as esferas de LINZESS e a compota de maçã imediatamente. Não guarde a compota de maçã para utilização posterior.
- Não mastigue as esferas de LINZESS.

Tomar LINZESS em água:

- Coloque 30 ml de água engarrafada à temperatura ambiente num copo limpo. Abra a cápsula de LINZESS e polvilhe todas as esferas de LINZESS no copo de água.
- Agite suavemente as esferas e a água durante, pelo menos, 20 segundos.
- Engula imediatamente a mistura de água e todas as esferas de LINZESS. Não guarde a mistura para utilização posterior.
- Se vir quaisquer esferas de LINZESS restantes no copo, adicione mais 30 ml de água às esferas no copo, agite durante, pelo menos, 20 segundos e engula imediatamente.

Tomar LINZESS num tubo de alimentação nasogástrica ou de gastrostomia:

Reúna os materiais de que necessita para tomar a sua dose de LINZESS. O seu profissional de saúde deverá dizer-lhe qual o tamanho da seringa com ponta de cateter de que irá precisar para a dose. Pergunte ao seu profissional de saúde se tiver alguma dúvida sobre como administrar LINZESS da forma correta.

- Abra a cápsula de LINZESS e deite todas as esferas de LINZESS num recipiente limpo com 30 ml de água engarrafada à temperatura ambiente.

- Agite suavemente as esferas e a água durante, pelo menos, 20 segundos.
- Remova o êmbolo da seringa com ponta do cateter e, em seguida, deite a mistura de esferas de LINZESS e água na seringa e substitua o êmbolo.
- Remova a tampa da seringa, insira a ponta da seringa no tubo de alimentação nasogástrica ou de gastrostomia e empurre o êmbolo até ao fim para administrar a dose.
- Se vir quaisquer esferas de LINZESS restantes no recipiente, adicione mais 30 ml de água às esferas no recipiente e repita o processo.
- Após administrar a dose de LINZESS, lave o tubo de alimentação nasogástrica ou de gastrostomia com, pelo menos, 10 ml de água.

Quais são os possíveis efeitos secundários do LINZESS?

LINZESS pode causar efeitos secundários graves, incluindo:

- Consulte “Quais são as informações mais importantes que devo saber sobre LINZESS?”
- **A diarreia é o efeito secundário mais frequente do LINZESS e, por vezes, pode ser grave.**
 - A diarreia começa frequentemente nas primeiras 2 semanas de tratamento com LINZESS.
 - **Pare de tomar LINZESS e contacte o seu profissional de saúde imediatamente se tiver diarreia grave durante o tratamento com LINZESS.**

Outros efeitos secundários frequentes do LINZESS em pessoas com IBS-C e CIC incluem:

- gases
- dor na zona do estômago (abdómen)
- inchaço ou sensação de inchaço ou pressão no abdómen (distensão)

Contacte o seu profissional de saúde ou dirija-se imediatamente ao serviço de urgências do hospital mais próximo se sentir dores invulgaes ou intensas na zona do estômago (abdómen), especialmente se também tiver fezes de cor vermelha viva, com sangue ou pretas, semelhantes a alcatrão.

Estes não são todos os possíveis efeitos secundários do LINZESS.

Contacte o seu médico para obter aconselhamento médico sobre os efeitos secundários. Pode notificar efeitos secundários à FDA através do número 1-800-FDA-1088.

Como devo conservar o LINZESS?

- Conserve o LINZESS à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C (68 °F e 77 °F).
- Mantenha o LINZESS no frasco original.
- O frasco de LINZESS contém uma embalagem de dessecante para ajudar a manter o medicamento seco (protegê-lo da humidade). Não retire a embalagem de dessecante do frasco.
- Mantenha o frasco de LINZESS bem fechado e num local seco.

Mantenha LINZESS e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.

Informações gerais sobre a utilização segura e eficaz do LINZESS.

Por vezes, os medicamentos são receitados para outros fins que não os indicados num Guia de Medicação. Não utilize LINZESS para uma condição para a qual não tenha sido receitado. Não dê LINZESS a outras pessoas, mesmo que tenham os mesmos sintomas que tem. O medicamento pode prejudicá-las.

Pode pedir ao seu profissional de saúde ou farmacêutico informações sobre o LINZESS que são escritas para profissionais de saúde.

Quais são os componentes do LINZESS?

Componente ativo: linaclotida

Componentes inativos para as cápsulas de 145 mcg e 290 mcg: cloreto de cálcio dihidratado, hipromelose, L-leucina e celulose microcristalina. Invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio.

Componentes inativos para as cápsulas de 72 mcg: cloreto de cálcio dihidratado, L-histidina, celulose microcristalina, álcool polivinílico e talco. Invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio.

LINZESS® é uma marca comercial registada da Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Comercializado por: AbbVie, Inc. North Chicago, IL 60064 e Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Boston, MA 02110
© 2025 AbbVie e Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Todos os direitos reservados.
Para mais informações, visite www.LINZESS.com ou telefone para 1-800-678-1605.

Este Guia de Medicação foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA

Revisto: 11/2025

Ref.: 20092576

LAB-13758 ENGLISH MASTER

LAB-13933 PORTUGUESE MASTER