

DO NOT RE-SIZE
Ad unit Project # must match this project # LAB-6701

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ИНСТРУКЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эти основные положения содержат не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного использования LINZESS. Смотрите полную инструкцию по назначению лекарственного препарата LINZESS.

LINZESS® (линаклотид) в капсулах, для перорального применения
Первоначально одобрен для применения в США: 2012 г.

ВНИМАНИЕ! СУЩЕСТВУЕТ РИСК СЕРЬЕЗНОГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА МЛАДШЕ 2 ЛЕТ

Полный перечень особых предупреждений смотрите в полной инструкции по назначению лекарственного препарата.

- Препарат LINZESS противопоказан пациентам в возрасте младше 2 лет; у новорожденных мышей линаклотид вызывал летальные исходы вследствие обезвоживания. (4, 5.1, 8.4)

ПОСЛЕДНИЕ ЗНАЧИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Особое предупреждение август 2021 г.
Противопоказания (4) август 2021 г.
<Предупреждения и меры предосторожности> (5.1) август 2021 г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат LINZESS представляет собой агонист гуанилатциклазы-С, показанный для применения у взрослых пациентов для лечения:

- синдрома раздраженного кишечника с запором. (СРК-3) (1)
- хронического идиопатического запора. (ХИЗ) (1)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза для взрослых составляет:

- СРК-3: 290 мкг перорально один раз в сутки. (2.1)
- ХИЗ: 145 мкг перорально один раз в сутки или 72 мкг перорально один раз в сутки на основании индивидуальной клинической картины или переносимости. (2.1)

Указания по применению (2.2):

- Принимайте препарат натощак не менее чем за 30 минут до первого приема пищи.
- Не разламывайте и не разжевывайте капсулу или содержимое капсулы LINZESS.
- Информацию для пациентов, которым трудно проглатывать капсулы целиком или которым установлен назогастральный или гастростомический зонд, смотрите в полной инструкции по назначению лекарственного препарата. В ней даются указания по вскрытию капсулы и ее приему с яблочным пюре или водой.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Капсулы: 72 мкг, 145 мкг и 290 мкг (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Пациенты с установленной или подозреваемой механической непроходимостью желудочно-кишечного тракта. (4)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Диарея. У пациентов может наблюдаться тяжелая диарея. В случае возникновения тяжелой диареи приостановите прием препарата и проведите мероприятия по регидратации пациента. (5.2)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

К наиболее частым нежелательным реакциям ($\geq 2\%$), зарегистрированным у пациентов с СРК-3 или ХИЗ, относятся диарея, боль в животе, метеоризм и вздутие живота. (6.1)

Чтобы сообщить о ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, обращайтесь в компанию Allergan по телефону: 1-800-678-1605 или в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по телефону: 1-800-FDA-1088 или посетите веб-сайт: www.fda.gov/medwatch.

Смотрите раздел 17 «ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА» и руководство по применению лекарственного препарата.

Пересмотрено: август 2021 г.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: СОДЕРЖАНИЕ*

ВНИМАНИЕ! СУЩЕСТВУЕТ РИСК СЕРЬЕЗНОГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА МЛАДШЕ 2 ЛЕТ

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- 2.1 Рекомендуемая доза
- 2.2 Инструкции по приготовлению и приему

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- 5.1 Риск серьезного обезвоживания у пациентов детского возраста младше 2 лет
- 5.2 Диарея

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- 6.1 Опыт клинических исследований
- 6.2 Опыт пострегистрационного применения

8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

- 8.1 Беременность
- 8.2 Грудное вскармливание
- 8.4 Применение у детей
- 8.5 Применение у пациентов пожилого возраста

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

11 ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- 12.1 Механизм действия
- 12.2 Фармакодинамика
- 12.3 Фармакокинетика

13 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 14.1 Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-3)
- 14.2 Хронический идиопатический запор (ХИЗ)

16 ФОРМА ВЫПУСКА / УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ОБРАЩЕНИЯ С ПРЕПАРАТОМ

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

* Разделы и подразделы, не включенные в полную инструкцию по назначению лекарственного препарата, не перечислены.

ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА:

ВНИМАНИЕ! СУЩЕСТВУЕТ РИСК СЕРЬЕЗНОГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА МЛАДШЕ 2 ЛЕТ

- Препарат LINZESS противопоказан пациентам в возрасте младше 2 лет; в доклинических исследованиях на новорожденных мышях введение однократной клинически значимой пероральной дозы линаклотиды для взрослых приводило к летальным исходам вследствие обезвоживания [смотрите раздел 4 «Противопоказания», раздел 5.1 «Предупреждения и меры предосторожности», раздел 8.4 «Применение у особых категорий пациентов»].

1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат LINZESS показан для применения у взрослых пациентов для лечения:

- синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-3);
- хронического идиопатического запора (ХИЗ).

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Рекомендуемая доза

Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-3)

Рекомендуемая доза препарата LINZESS составляет 290 мкг перорально один раз в сутки.

Хронический идиопатический запор (ХИЗ)

Рекомендуемая доза препарата LINZESS составляет 145 мкг перорально один раз в сутки. Доза 72 мкг один раз в сутки может использоваться в зависимости от индивидуальной клинической картины или переносимости.

2.2 Инструкции по приготовлению и приему

- Принимайте препарат LINZESS натощак не менее чем за 30 минут до первого приема пищи.
- Если прием дозы препарата пропущен, пропустите пропущенную дозу и примите следующую дозу в обычное время. Не принимайте 2 дозы одновременно.
- Не раздавливайте и не разжевывайте капсулу или содержимое капсулы LINZESS.
- Проглатывайте капсулу LINZESS целиком.
- Взрослые пациенты, которые испытывают трудности с проглатыванием капсул LINZESS, могут открывать и принимать капсулы перорально либо в яблочном пюре, либо с водой, либо с водой через назогастральный или гастростомический зонд. Прием гранул LINZESS при добавлении к другим мягким продуктам или другим жидкостям не исследовался.

Пероральный прием при добавлении в яблочное пюре:

1. Поместите одну чайную ложку яблочного пюре комнатной температуры в чистый контейнер.
2. Откройте капсулу.
3. Высыпьте все содержимое капсулы (гранулы) в яблочное пюре.
4. Примите всю смесь немедленно. Не разжевывайте гранулы. Не храните смесь яблочного пюре с гранулами для последующего употребления.

Пероральный прием при добавлении в воду:

1. Налейте 30 мл бутилированной воды комнатной температуры в чистую чашку.
2. Откройте капсулу.
3. Высыпьте все содержимое капсулы (гранулы) в воду.
4. Осторожно перемешайте гранулы в воде в течение не менее 20 секунд.
5. Немедленно примите всю смесь гранул с водой.
6. Добавьте еще 30 мл воды к гранулам, оставшимся в чашке, перемешайте в течение 20 секунд и немедленно проглотите.
7. Не храните смесь воды с гранулами для последующего употребления.

Примечание. Препарат нанесен на поверхность гранул и растворяется в воде. Гранулы останутся видимыми и не растворятся. Поэтому для приема полной дозы нет необходимости употру употребить все гранулы.

Прием с водой через назогастральный или гастростомический зонд:

1. Откройте капсулу и высыпьте гранулы в чистый контейнер с 30 мл бутилированной воды комнатной температуры.
2. Осторожно перемешайте гранулы в воде в течение не менее 20 секунд.
3. Наберите смесь воды с гранулами в шприц катетерного типа соответствующего размера, быстро и равномерно надавите (объемный расход 10 мл/10 секунд) на поршень шприца, чтобы поместить содержимое шприца в пробирку.

DO NOT RE-SIZE
Ad unit Project # must match this project # LAB-6701

4. Добавьте еще 30 мл воды в гранулы, оставшиеся в контейнере, и повторите процесс.
5. После приема смеси воды с гранулами промойте назогастральный/гастростомический зонд не менее 10 мл воды.

Примечание. Вымывать из зонда все гранулы для введения полной дозы не нужно.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Капсулы LINZESS белого или почти белого непрозрачного цвета:

- 72 мкг; с оттиском серого цвета «FL 72»
- 145 мкг; с оттиском серого цвета «FL 145»
- 290 мкг; с оттиском серого цвета «FL 290»

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат LINZESS противопоказан:

- Пациентам младше 2 лет из-за риска возникновения серьезного обезвоживания [смотрите раздел 5.1 «Предупреждения и меры предосторожности», раздел 8.4 «Применение у особых категорий пациентов»].
- Пациентам с установленной или подозреваемой механической непроходимостью желудочно-кишечного тракта.

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Риск серьезного обезвоживания у пациентов детского возраста младше 2 лет

Прием препарата LINZESS противопоказан пациентам в возрасте младше 2 лет. У новорожденных мышшей (возрастной эквивалент человека составляет приблизительно от 0 до 28 дней) линаклотид увеличивал секрецию жидкости вследствие усиления зависимого от возраста агонизма гуанилатциклазы-С (GC-C), который был связан с повышенной смертностью в течение первых 24 часов из-за обезвоживания. В клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 2 до менее 18 лет не было выявлено зависимой от возраста тенденции в экспрессии GC-C в кишечнике; при этом данных об экспрессии GC-C в кишечнике у детей младше 2 лет недостаточно для оценки риска развития диареи и ее потенциально серьезных последствий у этих пациентов [смотрите раздел 5.2 «Предупреждения и меры предосторожности» и раздел 8.4 «Применение у особых категорий пациентов»].

Безопасность и эффективность препарата LINZESS у пациентов младше 18 лет пока не установлена.

5.2 Диарея

Диарея была наиболее частой нежелательной реакцией у пациентов, получавших препарат LINZESS в объединенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях СРК-3 и ХИЗ. Частота случаев диареи была схожей у категорий пациентов с СРК-3 и ХИЗ. Тяжелая диарея была зарегистрирована у 2 % пациентов, получавших LINZESS в дозах 145 мкг и 290 мкг, и у < 1 % пациентов с ХИЗ, получавших LINZESS в дозе 72 мкг [смотрите раздел 6.1 «Нежелательные реакции»].

По данным пострегистрационного применения препарата, у пациентов, получавших LINZESS, была зарегистрирована тяжелая диарея, сопровождающаяся головокружением, обмороком, гипотензией и нарушениями электролитного баланса (гипокалиемией и гипонатриемией), которая потребовала госпитализации или внутривенного введения жидкостей.

В случае возникновения тяжелой диареи приостановите прием препарата и проведите мероприятия по регидратации пациента.

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1 Опыт клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводятся в различных условиях, нельзя напрямую сравнивать частоту развития нежелательных реакций на один препарат с частотой развития нежелательных реакций на другой препарат по результатам клинических исследований, и полученные в исследованиях данные могут не отражать частоту возникновения нежелательных реакций, наблюдаемую на практике.

Количество пациентов, получавших лечение препаратом LINZESS в фазе клинической разработки, составило приблизительно 2570, 2040 и 1220 пациентов с СРК-3 и ХИЗ, которые проходили лечение в течение 6 месяцев или дольше, 1 года или дольше и 18 месяцев или дольше соответственно (не взаимоисключающие).

Демографические характеристики были сопоставимы между группами лечения во всех исследованиях [смотрите раздел 14 «Клинические исследования»].

Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-3)

Наиболее частые нежелательные реакции

Данные, описанные ниже, отражают применение препарата LINZESS в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием 1605 взрослых пациентов с СРК-3 (исследования 1 и 2). Пациенты были рандомизированы для получения плацебо или 290 мкг препарата LINZESS один раз в сутки натощак в течение периода до 26 недель. В таблице 1 представлена частота случаев возникновения нежелательных реакций, зарегистрированных по меньшей мере у 2 % пациентов с СРК-3 в группе лечения препаратом LINZESS и с частотой случаев, превышающей таковую в группе плацебо.

Таблица 1. Наиболее частые нежелательные реакции^a в двух плацебо-контролируемых исследованиях (1 и 2) у пациентов с СРК-3

Нежелательные реакции	Препарат LINZESS 290 мкг [N = 807] %	Плацебо [N = 798] %
Со стороны ЖКТ		
Диарея	20	3
Боль в животе ^b	7	5
Метеоризм	4	2
Вздутие живота	2	1
Инфекционные и паразитарные заболевания	3	1
Вирусный гастроэнтерит		
Нарушения со стороны нервной системы	4	3
Головная боль		

^a: Зарегистрировано как минимум у 2 % пациентов, получавших препарат LINZESS, и с более высокой частотой случаев, чем в группе плацебо

^b: Термин «боль в животе» означает боль в животе, боль в верхней части живота и боль в нижней части живота.

Нежелательные реакции в дополнительном плацебо-контролируемом исследовании с участием 614 пациентов с СРК-3, рандомизированных для получения плацебо или препарата LINZESS 290 мкг один раз в сутки натощак в течение 12 недель (исследование 6), были аналогичны нежелательным реакциям, указанным в таблице 1.

Диарея

Диарея была наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией у пациентов, получавших препарат LINZESS в объединенных основных плацебо-контролируемых исследованиях СРК-3. В этих исследованиях у 20 % пациентов, получавших препарат LINZESS, была зарегистрирована диарея по сравнению с 3 % пациентов, получавших плацебо. Тяжелая диарея была зарегистрирована у 2 % пациентов, получавших препарат LINZESS, по сравнению с менее 1 % пациентов, получавших плацебо, и 5 % пациентов, получавших препарат LINZESS, прекратили лечение вследствие развития диареи по сравнению с менее 1 % пациентов, получавших плацебо. Большинство зарегистрированных случаев диареи начались в течение первых 2 недель лечения препаратом LINZESS [смотрите раздел 5.2 «Предупреждения и меры предосторожности»].

Нежелательные реакции, приведшие к прекращению лечения

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с СРК-3, 9 % пациентов, получавших препарат LINZESS, и 3 % пациентов, получавших плацебо, досрочно прекратили лечение вследствие развития нежелательных реакций. В группе лечения LINZESS наиболее частыми причинами прекращения лечения вследствие развития нежелательных реакций были диарея (5 %) и боль в животе (1 %). Для сравнения, менее 1 % пациентов в группе плацебо выбыли из исследования вследствие развития диареи или боли в животе.

Нежелательные реакции, приведшие к снижению дозы

В открытых долгосрочных исследованиях 2147 пациентов с СРК-3 получали препарат LINZESS в дозе 290 мкг один раз в сутки в течение до 18 месяцев. В этих исследованиях у 29 % пациентов доза была снижена или приостановлена вследствие развития нежелательных реакций, большинство из которых были диарея или другие нежелательные реакции со стороны ЖКТ.

Менее частые нежелательные реакции

Неотложные позывы к дефекации, недержание кала, рвота и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь были зарегистрированы у < 2 % пациентов в группе лечения LINZESS и с более высокой частотой, чем в группе лечения плацебо.

Хронический идиопатический запор (ХИЗ)

Наиболее частые нежелательные реакции

Данные, описанные ниже, отражают применение препарата LINZESS в двух двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием 1275 взрослых пациентов с ХИЗ (исследования 3 и 4). Пациенты были рандомизированы для получения плацебо или препарата LINZESS в дозе 145 мкг или 290 мкг один раз в сутки натощак в течение не менее 12 недель. В таблице 2 представлена частота случаев возникновения нежелательных реакций, зарегистрированных по меньшей мере у 2 % пациентов с ХИЗ в группе лечения препаратом LINZESS в дозе 145 мкг и с частотой случаев, превышающей таковую в группе плацебо.

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные реакции^a в двух плацебо-контролируемых исследованиях (3 и 4) у пациентов с ХИЗ

Нежелательные реакции	Препарат LINZESS 145 мкг [N = 430] %	Плацебо [N = 423] %
Со стороны ЖКТ		
Диарея	16	5
Боль в животе ^b	7	6
Метеоризм	6	5
Вздутие живота	3	2
Инфекционные и паразитарные заболевания	5	4
Инфекция верхних дыхательных путей	3	2
Синусит		

^a: Зарегистрировано как минимум у 2 % пациентов, получавших препарат LINZESS, и с более высокой частотой случаев, чем в группе плацебо

^b: Термин «боль в животе» означает боль в животе, боль в верхней части живота и боль в нижней части живота.

DO NOT RE-SIZE
Ad unit Project # must match this project # LAB-6701

Безопасность дозы 72 мкг оценивали в дополнительном плацебо-контролируемом исследовании, в котором 1223 пациента были рандомизированы для получения препарата LINZESS в дозе 72 мкг, 145 мкг или плацебо один раз в сутки в течение 12 недель (исследование 5).

В исследовании 5 нежелательными реакциями, возникавшими с частотой $\geq 2\%$ у пациентов, получавших препарат LINZESS ($n = 411$ в каждой группе LINZESS в дозах 72 мкг и 145 мкг), и с более высокой частотой, чем в группе плацебо ($n = 401$), были:

- Диарея (LINZESS в дозе 72 мкг 19%; LINZESS в дозе 145 мкг 22%; плацебо 7%)
- Вздутие живота (LINZESS в дозе 72 мкг 2%; LINZESS в дозе 145 мкг 1%; плацебо < 1%)

Диарея

В исследованиях 3 и 4 (объединенные) и исследовании 5 диарея была наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией у пациентов, получавших препарат LINZESS в плацебо-контролируемых исследованиях ХИЗ.

Во всех исследованиях большинство зарегистрированных случаев диареи начались в течение первых 2 недель лечения препаратом LINZESS.

Тяжелая диарея была зарегистрирована менее чем у 1% пациентов, получавших препарат LINZESS в дозе 72 мкг (исследование 5), у 2% пациентов, получавших препарат LINZESS в дозе 145 мкг (исследования 3, 4 и 5), и менее чем у 1% пациентов, получавших плацебо (исследования 3, 4 и 5) (*смотрите раздел 5.2 «Предупреждения и меры предосторожности»*).

Нежелательные реакции, приведшие к прекращению лечения

В плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с ХИЗ, 3% пациентов, получавших препарат LINZESS в дозе 72 мкг (исследование 5), и от 5 до 8% (исследования 3, 4 и 5) пациентов, получавших препарат LINZESS в дозе 145 мкг, досрочно прекратили лечение в связи с развитием нежелательных реакций по сравнению с менее чем 1% и 4% (исследования 3, 4 и 5) пациентов, получавших плацебо.

У пациентов, получавших препарат LINZESS в дозе 72 мкг, наиболее частой причиной прекращения лечения вследствие развития нежелательных реакций была диарея (2% в исследовании 5), а у пациентов, получавших препарат LINZESS в дозе 145 мкг, наиболее частыми причинами прекращения лечения вследствие развития нежелательных реакций были диарея (от 3 до 5% в исследованиях 3, 4 и 5) и боль в животе (1% в исследованиях 3 и 4). Для сравнения, менее 1% пациентов в группе плацебо выбыли из исследования вследствие развития диареи или боли в животе (исследования 3, 4 и 5).

Нежелательные реакции, приведшие к снижению дозы

В открытых долгосрочных исследованиях 1129 пациентов с ХИЗ получали препарат LINZESS в дозе 290 мкг один раз в сутки в течение до 18 месяцев. В этих исследованиях у 27% пациентов доза была снижена или приостановлена вследствие развития нежелательных реакций, большинство из которых представляли собой диарею или другие нежелательные реакции со стороны ЖКТ.

Менее частые нежелательные реакции

Неотложные позывы к дефекации, недержание кала, диспепсия и вирусный гастроэнтерит были зарегистрированы у менее 2% пациентов в группе лечения LINZESS и с более высокой частотой, чем в группе лечения плацебо.

6.2 Опыт пострегистрационного применения

В ходе пострегистрационного применения препарата LINZESS отмечались следующие нежелательные реакции. Данные об этих реакциях получены из добровольных сообщений пациентов. Так как общее количество пациентов, принимавших препарат, неизвестно, невозможно всегда точно рассчитать частоту побочных реакций и определить их причинно-следственную связь с приемом препарата.

Реакции гиперчувствительности: анафилаксия, ангионевротический отек, сыпь (включая крапивницу или уртикарию)

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: гематохезия, тошнота, ректальное кровотечение

8 ПРИМЕНЕНИЕ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

8.1 Беременность

Заключение о риске

Линаклотид и его активный метаболит всасываются в незначительной степени в системном кровотоке после перорального приема (*смотрите раздел 12.3 «Клиническая фармакология»*), при этом не ожидается, что применение препарата у матери приведет к воздействию препарата на плод. Имеющиеся данные о применении препарата LINZESS у беременных женщин недостаточны для информирования о любом риске, связанном с лекарственным препаратом, в отношении возникновения серьезных врожденных пороков и выкидыша. В исследованиях влияния на развитие эмбриона и плода у животных при пероральном введении линаклотида крысам и кроликам во время органогенеза в дозах, намного превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека, никакого воздействия на эмбриональное развитие не наблюдалось. У мышей наблюдалось тяжелое токсическое действие на материнский организм, связанное с воздействием на морфологию плода (*смотрите раздел «Данные»*).

Расчетный фоновый риск возникновения серьезных врожденных пороков и выкидыша для указанной популяции неизвестен. Все беременности имеют фоновый риск возникновения врожденных пороков, выкидыша или других неблагоприятных исходов. В общей популяции США расчетный фоновый риск возникновения серьезных врожденных пороков и выкидыша при клинически признанных беременностях составляет 2–4% и 15–20% соответственно.

Данные

Данные исследований на животных

Способность линаклотида нанести вред эмбриональному развитию изучалась на крысах, кроликах и мышах. У беременных мышей пероральные дозы не менее 40 000 мкг/кг/сутки, вводимые во время органогенеза, вызывали тяжелое токсическое действие на материнский организм, включая гибель, снижение массы матки и плода во время беременности, а также влияние на морфологию плода. Пероральные дозы 5000 мкг/кг/сутки не оказывали токсического действия на материнский организм и нежелательного воздействия на эмбриональное развитие у мышей. Пероральное введение препарата в дозах до 100 000 мкг/кг/сут у крыс и 40 000 мкг/кг/сут у кроликов во время органогенеза не оказывало токсического действия на материнский организм и никакого воздействия на эмбриональное развитие. Кроме того, пероральное введение препарата крысам в дозе до 100 000 мкг/кг/сут во время органогенеза и в период лактации включительно не вызывало отклонений в развитии и не влияло на рост, обучение и память или фертильность потомства в период полового созревания.

Максимальная рекомендуемая доза для человека составляет приблизительно 5 мкг/кг/сутки, исходя из массы тела 60 кг. Ограниченная системная экспозиция линаклотида была достигнута у животных во время органогенеза (площадь под фармакокинетической кривой = 40, 640 и 25 нг·ч/мл у крыс, кроликов и мышей, соответственно, при максимальных уровнях дозы). Линаклотид и его активный метаболит не поддаются

измерению в плазме человека после приема рекомендуемых клинических доз. Таким образом, дозы для животных и человека не следует сравнивать напрямую для оценки относительной экспозиции.

8.2 Грудное вскармливание

Заключение о риске

Линаклотид и его активный метаболит не обнаруживались в молоке кормящих женщин (*смотрите раздел «Данные»*). У взрослых концентрации линаклотида и его активного метаболита были ниже предела количественного определения в плазме после многократного введения препарата LINZESS (*смотрите раздел 12.3 «Клиническая фармакология»*). Ожидается, что применение матерью препарата LINZESS не приведет к воздействию линаклотида или его активного метаболита на младенцев на грудном вскармливании. Данные о влиянии линаклотида или его активного метаболита на выработку молока отсутствуют. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья, а также клиническую потребность матери в препарате LINZESS и любые потенциальные нежелательные эффекты на ребенка на грудном вскармливании, связанные с препаратом LINZESS или основным заболеванием матери.

Данные

После перорального приема препарата LINZESS в дозах 72 мкг, 145 мкг или 290 мкг один раз в сутки в течение 3 дней кормящими матерями, принимающими линаклотид по терапевтическим показаниям, концентрации линаклотида и его метаболита были ниже пределов количественного определения (< 0,25 нг/мл и < 1 нг/мл соответственно) во всех образцах грудного молока, собранных в течение 24 часов.

8.4 Применение у детей

Применение препарата LINZESS противопоказано пациентам в возрасте младше 2 лет. В доклинических исследованиях летальные исходы наступали в течение 24 часов у новорожденных мышей (возрастной эквивалент человека составляет приблизительно от 0 до 28 дней) после перорального приема линаклотида, который усиливал секрецию жидкости вследствие зависящего от возраста повышения агонизма GC-C, приводящего к быстрому и тяжелому обезвоживанию, как описано ниже в данных по токсичности для молодых животных.

В исследовании онтогенеза GC-C измерялись уровни экспрессии мРНК GC-C в образцах тканей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и толстой кишки у детей в возрасте от 6 месяцев до менее 18 лет ($N = 99$) для оценки риска возникновения диареи и тяжелого обезвоживания вследствие агонизма GC-C у детей. Результаты показали отсутствие зависимости от возраста тенденции в экспрессии GC-C в кишечнике у детей в возрасте от 2 до менее 18 лет. Тем не менее, имеется недостаточно данных об экспрессии GC-C в кишечнике у детей младше 2 лет для оценки риска развития диареи и ее потенциально серьезных последствий (*смотрите раздел 5.1 «Предупреждения и меры предосторожности»*).

Безопасность и эффективность препарата LINZESS у пациентов младше 18 лет пока не установлена.

Данные по токсичности у молодых животных

В токсикологических исследованиях на новорожденных мышах пероральное введение линаклотида в дозе 10 мкг/кг/сутки приводило к летальным исходам на 7-й день после рождения (возрастной эквивалент человека составляет приблизительно от 0 до 28 дней). Эти летальные исходы случались вследствие быстрого и тяжелого обезвоживания, вызванного значительным перемещением жидкости в просвет кишечника в результате агонизма GC-C у новорожденных мышей (*смотрите раздел 4 «Противопоказания» и раздел 5.1 «Предупреждения и меры предосторожности»*).

Переносимость линаклотида увеличивается с возрастом у молодых мышей. У 2-недельных мышей линаклотид хорошо переносился в дозе 50 мкг/кг/сутки, однако после однократного перорального введения в дозе 100 мкг/кг наступала гибель животных. У 3-недельных мышей линаклотид хорошо переносился в дозе 100 мкг/кг/сутки, однако после однократного перорального введения в дозе 600 мкг/кг наступала гибель животных.

8.5 Применение у пациентов пожилого возраста

Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-3)

Из 2219 пациентов с СРК-3, участвовавших в плацебо-контролируемых клинических исследованиях препарата LINZESS (исследования 1, 2 и 6), 154 (7%) пациента были в возрасте 65 лет и старше, в то время как 34 (2%) пациента были в возрасте 75 лет и старше. Клинические исследования препарата LINZESS не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения наличия отличий в ответной реакции на терапию в сравнении с молодыми пациентами.

Хронический идиопатический запор (ХИЗ)

Из 2498 пациентов с ХИЗ, участвовавших в плацебо-контролируемых клинических исследованиях препарата LINZESS (исследования 3, 4 и 5), 273 (11%) пациента были в возрасте 65 лет и старше, в то время как 56 (2%) пациентов были в возрасте 75 лет и старше. Клинические исследования препарата LINZESS не включали достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше для определения наличия отличий в ответной реакции на терапию в сравнении с молодыми пациентами. В целом, выбор дозы для пожилого пациента следует проводить с осторожностью, учитывая более высокую частоту снижения функции печени, почек или сердца, а также сопутствующее заболевание или применение других лекарственных препаратов.

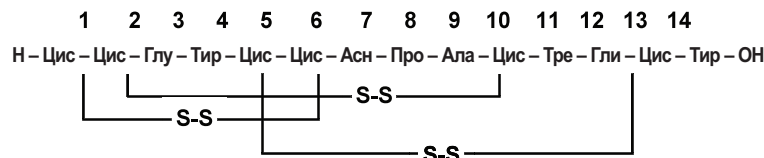
10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Однократные дозы LINZESS 2897 мкг вводили 22 здоровым добровольцам; профиль безопасности у этих пациентов соответствовал профилю безопасности в общей популяции пациентов, получавших LINZESS, при этом диарея была наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией.

11 ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА

Препарат LINZESS (линаклотид) представляет собой агонист гуанилатциклазы-C (G-CC). Линаклотид представляет собой пептид, состоящий из 14 аминокислот, со следующим химическим названием: L-цистеинил-L-цистеинил-L-глутамил-L-тирозил-L-цистеинил-L-цистеинил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аланил-L-цистеинил-L-треонил-глицил-L-цистеинил-L-тирозин, циклический (1-6), (2-10), (5-13)-трис (дисульфид)

Молекулярная формула линаклотида: $C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$, его молекулярная масса 1526,8. Аминокислотная последовательность линаклотида показана ниже:



Линаклотид представляет собой аморфный порошок белого или почти белого цвета. Он слабо растворим

DO NOT RE-SIZE
Ad unit Project # must match this project # LAB-6701

в воде и водном растворе хлорида натрия (0,9 %). Препарат LINZESS содержит покрытые линаклотидом гранулы в твердых желатиновых капсулах. Препарат LINZESS выпускается в капсулах для перорального приема в дозах 72 мкг, 145 мкг и 290 мкг.

Вспомогательные вещества LINZESS 72 мкг: кальция хлорида дигидрат, L-гистидин, микрокристаллическая целлюлоза, поливиниловый спирт и тальк. Компоненты оболочки капсулы включают желатин и диоксид титана.

Вспомогательные вещества LINZESS 145 мкг и 290 мкг включают: кальция хлорида дигидрат, гипромеллоза, L-лейцин и микрокристаллическая целлюлоза. Компоненты оболочки капсулы включают желатин и диоксид титана.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Линаклотид структурно связан с гуанилином и урогуанилином человека и функционирует как агонист гуанилатциклазы-C (GC-C). Как линаклотид, так и его активный метаболит связываются с GC-C и действуют локально на люминальную поверхность эпителия кишечника. Активация GC-C приводит к повышению как внутриклеточных, так и внеклеточных концентраций циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Повышение уровня внутриклеточного цГМФ стимулирует секрецию хлоридов и бикарбонатов в просвет кишечника, главным образом путем активации ионного канала регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), что приводит к увеличению объема кишечной жидкости и ускорению прохождения кишечного содержимого. Было показано, что в животных моделях линаклотид ускоряет прохождение пищи по ЖКТ и уменьшает боль в кишечнике.

В животной модели висцеральной боли линаклотид снижал сокращение мышц брюшной полости и уменьшал активность чувствительных к боли нервов за счет увеличения внеклеточного цГМФ.

12.2 Фармакодинамика

Влияние приема пищи

Прием LINZESS сразу после завтрака с высоким содержанием жиров приводил к более жидкому стулу и более высокой частоте стула по сравнению с приемом натошак [смотрите подразделы 2.1 и 2.2 раздела «Способ применения и дозы»]. В клинических исследованиях препарат LINZESS принимали натошак, по меньшей мере за 30 минут до завтрака.

12.3 Фармакокинетика

Поглощение

После перорального приема препарат LINZESS всасывается в минимальной степени с незначительной системной доступностью. Концентрации линаклотида и его активного метаболита в плазме крови после перорального приема в дозах 145 мкг или 290 мкг были ниже предела количественного определения. Таким образом, расчет стандартных фармакокинетических параметров, таких как площадь под фармакокинетической кривой (AUC), максимальная концентрация (C_{max}) и период полувыведения (t_{1/2}), невозможен.

Влияние приема пищи

После приема препарата LINZESS в дозе 290 мкг один раз в сутки в течение 7 дней у здоровых добровольцев не было обнаружено ни линаклотида, ни его активного метаболита в плазме, вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Учитывая, что концентрации линаклотида в плазме после приема рекомендуемых пероральных доз не поддаются измерению, не ожидается, что линаклотид будет распределяться в тканях в какой-либо клинически значимой степени.

Выделение

Метаболизм

Линаклотид метаболизируется в желудочно-кишечном тракте до своего основного активного метаболита за счет потери терминального тирозинового фрагмента. Как линаклотид, так и метаболит протеолитически расщепляются в просвете кишечника на более мелкие пептиды и природные аминокислоты.

Выведение

Выделение активного пептида в образцах кала здоровых добровольцев (натошак и после еды) после приема препарата LINZESS в дозе 290 мкг один раз в сутки в течение семи дней составляло в среднем около 5 % (натошак) и около 3 % (после еды) и все это в качестве активного метаболита.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек и печени

Предполагается, что нарушение функции почек или печени не влияет на клиренс линаклотида или активного метаболита, поскольку метаболизм линаклотида происходит в желудочно-кишечном тракте, а концентрации в плазме не поддаются измерению после приема рекомендуемой дозы.

Исследования межлекарственных взаимодействий

Исследования межлекарственных взаимодействий с препаратом LINZESS не проводились. Системные экспозиции препарата и активного метаболита после перорального приема незначительны.

Линаклотид не взаимодействует с ферментной системой цитохрома P450 на основании результатов исследований *in vitro*. Кроме того, линаклотид не взаимодействует с обычными транспортерами эффлюкса и захвата (включая эффлюксный транспортер P-гликопротеин (P-gp)). На основании этих данных, полученных *in vitro*, не ожидается межлекарственных взаимодействий посредством модуляции ферментов CYP или обычных транспортеров.

13 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

Канцерогенез

В 2-летних исследованиях канцерогенности линаклотид не проявлял опухолевых свойств у крыс при введении в дозах до 3500 мкг/кг/сутки или у мышей при введении в дозах до 6000 мкг/кг/сутки. Максимальная рекомендуемая доза для человека составляет приблизительно 5 мкг/кг/сутки, исходя из массы тела 60 кг. Ограниченная системная экспозиция линаклотида и его активного метаболита была достигнута при изученных уровнях дозы у животных, тогда как у человека не наблюдалось подпадающей обнаружению экспозиции. Таким образом, дозы для животных и человека не следует сравнивать напрямую

для оценки относительной экспозиции.

Мутагенез

Линаклотид не проявлял генотоксичности в анализе обратных мутаций у бактерий (тест Эймса) *in vitro* или в анализе хромосомных aberrаций *in vitro* в культуре лимфоцитов периферической крови человека.

Нарушение репродуктивной функции

Линаклотид не оказывал влияния на фертильность или репродуктивную функцию у самцов и самок крыс при пероральном введении в дозах до 100 000 мкг/кг/сутки.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-3)

Эффективность препарата LINZESS для купирования симптомов СРК-3 была установлена в двух двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных, многоцентровых исследованиях с участием взрослых пациентов (исследования 1 (NCT00948818) и 2 (NCT00938717)). В общей сложности 800 пациентов в исследовании 1 и 804 пациента в исследовании 2 [общий средний возраст 44 года (диапазон от 18 до 87 лет), 90 % женщин, 77 % европеоидной расы, 19 % негроидной расы и 12 % латиноамериканцы] получали лечение препаратом LINZESS в дозе 290 мкг или плацебо один раз в сутки с оценкой их эффективности. Все пациенты соответствовали Римским критериям II СРК и должны были отвечать следующим критериям в течение 2-недельного периода исходного уровня:

- средний балл боли в животе не менее 3 по числовой оценочной шкале от 0 до 10 баллов;
- менее 3 полных самопроизвольных актов дефекации (complete spontaneous bowel movements, CSBM) в неделю [CSBM — это самопроизвольный акт дефекации (SBM), сопровождающийся ощущением полного опорожнения; SBM — это акт дефекации, возникающий при отсутствии использования слабительных средств]; и
- менее чем в 5 SBM или 5SBM в неделю.

Дизайны исследований были идентичны в течение первых 12 недель и впоследствии отличались только тем, что исследование 1 включало 4-недельный период рандомизированной отмены (randomized withdrawal, RW) препарата, а лечение в двойном слепом режиме в исследовании 2 продолжалось еще 14 недель (в общей сложности 26 недель). Во время исследований пациентам разрешалось продолжать прием слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, или размягчителей стула в стабильных дозах, но им не разрешалось принимать слабительные, висмут, прокинетики или другие препараты для лечения СРК-3 или хронического запора.

Эффективность препарата LINZESS оценивали с использованием анализов общего числа пациентов, ответивших на лечение, и изменения показателей конечных точек относительно исходных значений. Результаты конечных точек были основаны на информации, предоставляемой пациентами ежедневно в дневниках.

Четыре первичные конечные точки оценки эффективности у пациентов, ответивших на лечение, были основаны на еженедельном ответе у пациентов в течение как минимум 9 из первых 12 недель лечения или как минимум 6 из первых 12 недель лечения. В рамках комбинированной первичной конечной точки ответа на лечение на 9 из 12 недель у пациента должно было наблюдаться снижение среднего показателя боли в животе по меньшей мере на 30 % по сравнению с исходным значением, не менее 3 CSBM и увеличение не менее чем на 1 CSBM по сравнению с исходным значением, все на той же неделе, по крайней мере на 9 из первых 12 недель лечения. Каждый из 2 компонентов комбинированной конечной точки ответа на лечение на 9 из 12 недель — боль в животе и CSBM — также были первичной конечной точкой.

В рамках комбинированной первичной конечной точки ответа на лечение на 6 из 12 недель у пациента должно было наблюдаться снижение среднего показателя боли в животе по меньшей мере на 30 % по сравнению с исходным значением и увеличение не менее чем на 1 CSBM по сравнению с исходным значением, все на той же неделе, по крайней мере на 6 из первых 12 недель лечения. Для того чтобы считаться ответившим на лечение в рамках этого анализа, от пациентов не требовалось не менее 3 CSBM в неделю.

Результаты оценки эффективности для конечных точек ответа на лечение на 9 из 12 недель и 6 из 12 недель представлены в таблицах 3 и 4 соответственно. В обоих исследованиях доля пациентов, ответивших на лечение препаратом LINZESS в дозе 290 мкг, была статистически значимо выше, чем в группе плацебо.

Таблица 3. Частота ответов на лечение в отношении эффективности в двух плацебо-контролируемых исследованиях СРК-3: Как минимум 9 из 12 недель

	Исследование 1			Исследование 2		
	Препарат LINZESS 290 мкг (N = 405)	Плацебо (N = 395)	Различие в лечении (95%-ный ДИ)	Препарат LINZESS 290 мкг (N = 401)	Плацебо (N = 403)	Различие в лечении (95%-ный ДИ)
Пациенты, ответившие на лечение по комбинированному показателю* (пациенты, ответившие по показателю боли в животе и CSBM)	12 %	5 %	7 % [3,2 %, 10,9 %]	13 %	3 %	10 % [6,1 %, 13,4 %]
Пациенты, ответившие на лечение по показателю боли в животе* (снижение боли в животе на ≥ 30 %)	34 %	27 %	7 % [0,9 %, 13,6 %]	39 %	20 %	19 % [13,2 %, 25,4 %]
Пациенты, ответившие на лечение по показателю CSBM* (≥ 3 CSBM и увеличение на ≥ 1 CSBM по сравнению с исходным значением)	20 %	6 %	13 % [8,6 %, 17,7 %]	18 %	5 %	13 % [8,7 %, 17,3 %]
* Первичные конечные точки Примечание. Анализы, основанные на первых 12 неделях лечения в обоих исследованиях 1 и 2 ДИ = доверительный интервал						

Таблица 4. Частота ответов на лечение в отношении эффективности в двух плацебо-контролируемых исследованиях СРК-3: Как минимум 6 из 12 недель

	Исследование 1			Исследование 2		
	Препарат LINZESS 290 мкг (N = 405)	Плацебо (N = 395)	Различие в лечении (95%-ный ДИ)	Препарат LINZESS 290 мкг (N = 401)	Плацебо (N = 403)	Различие в лечении (95%-ный ДИ)
Пациенты, ответившие на лечение по комбинированному показателю* (пациенты, ответившие по показателю боли в животе и CSBM)	34 %	21 %	13 % [6,5 %, 18,7 %]	34 %	14 %	20 % [14,0 %, 25,5 %]
Пациенты, ответившие на лечение по показателю боли в животе** (снижение боли в животе на ≥ 30 %)	50 %	37 %	13 % [5,8 %, 19,5 %]	49 %	34 %	14 % [7,6 %, 21,1 %]
Пациенты, ответившие на лечение по показателю CSBM** (увеличение показателя CSBM на ≥ 1 по сравнению с исходным значением)	49 %	30 %	19 % [12,4 %, 25,7 %]	48 %	23 %	25 % [18,7 %, 31,4 %]

* Первичная конечная точка, ** Вторичные конечные точки
Примечание. Анализ, основанный на первых 12 неделях лечения в обоих исследованиях 1 и 2
ДИ = доверительный интервал

В каждом исследовании улучшение показателей боли в животе и частоты CSBM по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в течение первых 12 недель периодов лечения. Что касается изменения показателя по 11-балльной шкале боли в животе по сравнению с исходным уровнем, то в течение первой недели лечения препаратом LINZESS в дозе 290 мкг показатели начали уменьшаться относительно плацебо. Максимальные эффекты наблюдались на неделях 6–9 и сохранялись до окончания исследования. Среднее различие в результатах лечения по сравнению с плацебо на неделе 12 представляло собой снижение показателя боли приблизительно на 1,0 балл в обоих исследованиях (по 11-балльной шкале). Максимальное влияние на частоту CSBM происходило в течение первой недели, а что касается изменения частоты CSBM на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем, разница между плацебо и LINZESS составляла приблизительно 1,5 CSBM в неделю в обоих исследованиях.

В каждом исследовании, в дополнение к улучшению показателей боли в животе и частоты CSBM в течение первых 12 недель периода лечения, наблюдалось улучшение следующих показателей при сравнении LINZESS с плацебо: Частота SBM [SBM/неделю], консистенция стула [оцененная по Бристольской шкале оценки формы кала (Bristol Stool Form Scale, BSFS)] и количество напряжений при актах дефекации [количество времени, затраченного на опорожнение кишечника, или физических усилий на прохождение стула].

В течение 4-недельного периода рандомизированной отмены в исследовании 1 пациенты, получавшие препарат LINZESS в течение 12-недельного периода лечения, были повторно рандомизированы для получения плацебо или продолжения лечения препаратом LINZESS в дозе 290 мкг. У пациентов, получавших препарат LINZESS и повторно рандомизированных в группу плацебо, частота CSBM и тяжесть боли в животе вернулись к исходному значению в течение 1 недели и не ухудшились по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, продолжавших лечение препаратом LINZESS, ответ на лечение сохранялся в течение дополнительных 4 недель. У пациентов, получавших плацебо и которые были распределены в группу LINZESS, наблюдалось увеличение частоты CSBM и снижение уровня боли в животе, которые были аналогичны уровням, наблюдаемым у пациентов, получавших препарат LINZESS в период лечения.

Исследование 6 (NCT03573908) представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки безопасности и эффективности препарата LINZESS у пациентов с СРК-3 в течение 12-недельного периода лечения с последующим 4-недельным периодом рандомизированной отмены. В общей сложности 614 пациентов [средний возраст 47 лет (диапазон от 18 до 85 лет), 81 % женщин, 63 % европеоидной расы, 24 % негроидной расы и 27 % латиноамериканцы] получили лечение препаратом LINZESS в дозе 290 мкг или плацебо один раз в сутки и все пациенты соответствовали Римским критериям III СРК-3.

Эффективность препарата LINZESS оценивали с использованием первичной конечной точки на основании среднего балльного показателя боли в животе (совокупность показателей вздутия живота, дискомфорта в животе и боли в животе) в течение 12 недель. Вторичной конечной точкой был анализ ответивших на лечение пациентов, основанный на улучшении балльного показателя боли в животе как минимум на 2,5 балла по сравнению с исходным уровнем в течение как минимум 6 из 12 недель, как показано в таблице 5.

Таблица 5. Конечные точки эффективности в отношении СРК-3 в исследовании 6: Общее изменение балльного показателя боли в животе и частоты ответов на лечение как минимум в течение 6 из 12 недель по сравнению с исходным уровнем

	Исследование 6		
	Препарат LINZESS 290 мкг (N = 306)	Плацебо (N = 308)	Различие в лечении (95%-ный ДИ)
Балльный показатель боли в животе на исходном уровне в баллах	6,4	6,5	
12-недельное среднее изменение балльного показателя боли в животе, рассчитанного по методу наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем*	-1,9	-1,2	-0,7 [-1,0, -0,4]
Балльный показатель боли в животе у пациентов, ответивших на лечение на 6 из 12 недель**	34 %	18,5 %	15,5 % [8,6 %, 22,3 %]

* Первичная конечная точка, ** Вторичная конечная точка
Каждый симптом в области живота оценивался по числовой оценочной шкале от 0 до 10 баллов, где 0 = отсутствует [симптом] и 10 = наилучший возможный [симптом].
ДИ = доверительный интервал

14.2 Хронический идиопатический запор (ХИЗ)

Эффективность препарата LINZESS для купирования симптомов ХИЗ была установлена в двух двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных, многоцентровых клинических исследованиях с участием взрослых пациентов (исследования 3 и 4). В общей сложности 642 пациента в исследовании 3 и 630 пациента в исследовании 4 [общий средний возраст 48 лет (диапазон от 18 до 85 лет), 89 % женщин, 76 % европеоидной расы, 22 % негроидной расы и 10 % латиноамериканцы] получали лечение препаратом LINZESS в дозах 145 мкг, 290 мкг или плацебо один раз в сутки с оценкой их эффективности. Все пациенты соответствовали модифицированным Римским критериям II функционального запора. Модифицированные Римские критерии II включали менее 3 самопроизвольных актов дефекации (SBM) в неделю и 1 из следующих симптомов в течение как минимум 12 недель, которые не обязательно должны быть последовательными, в течение предшествующих 12 месяцев:

- напряжение во время более чем 25 % актов дефекации;
- комковатый или твердый стул во время более чем 25 % актов дефекации;
- ощущение неполного опорожнения кишечника во время более чем 25 % актов дефекации.

Пациенты также должны были иметь менее 3 SBM в неделю и не более 6 SBM в неделю в течение 2-недельного периода исходного уровня. Пациенты исключались из исследования, если они соответствовали критериям СРК-3 или имели каловую пробку, требующую лечения в отделении неотложной помощи.

Дизайны исследований были идентичны в течение первых 12 недель. Исследование 3 также включало дополнительный 4-недельный период рандомизированной отмены (PO) препарата. Во время исследований пациентам разрешалось продолжать прием слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, или размягчителей стула в стабильных дозах, но им не разрешалось принимать слабительные, висмут, прокинетики или другие препараты для лечения хронического запора.

Эффективность препарата LINZESS оценивали с использованием анализа ответивших на лечение пациентов и изменения показателей конечных точек относительно исходных значений. Результаты конечных точек были основаны на информации, предоставляемой пациентами ежедневно в дневниках.

Пациент, ответивший на лечение по показателю CSBM в исследованиях ХИЗ, определялся как пациент, у которого было зарегистрировано как минимум 3 SBM и увеличение как минимум на 1 CSBM в сравнении с исходным уровнем на определенной неделе в течение как минимум 9 недель из 12-недельного периода лечения. Частота ответа на лечение по показателю CSBM представлена в таблице 6. В ходе отдельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований препарат LINZESS в дозе 290 мкг не всегда обеспечивал клинически значимую дополнительную пользу лечения по сравнению с плацебо, чем препарат LINZESS в дозе 145 мкг. Таким образом, рекомендуемой дозой является доза 145 мкг. В таблице 6 представлены только данные по одобренной дозе препарата LINZESS 145 мкг.

В исследованиях 3 и 4 доля пациентов, ответивших на лечение по показателю CSBM, была статистически значимо выше при применении дозы LINZESS 145 мкг, чем при применении плацебо.

Таблица 6. Частота ответа на лечение по показателям эффективности в двух плацебо-контролируемых исследованиях ХИЗ: как минимум 9 из 12 недель

	Исследование 3			Исследование 4		
	Препарат LINZESS 145 мкг (N = 217)	Плацебо (N = 209)	Различие в лечении (95%-ный ДИ)	Препарат LINZESS 145 мкг (N = 213)	Плацебо (N = 215)	Различие в лечении (95%-ный ДИ)
Пациенты, ответившие на лечение по показателю CSBM* (≥ 3 CSBM и увеличение на ≥ 1 CSBM по сравнению с исходным значением)	20 %	3 %	17 % [11,0 %, 22,8 %]	15 %	6 %	10 % [4,2 %, 15,7 %]

*Первичная конечная точка
ДИ = доверительный интервал

DO NOT RE-SIZE
Ad unit Project # must match this project # LAB-6701

Частота CSBM достигла максимального уровня в течение недели 1 и также была продемонстрирована в течение оставшегося 12-недельного периода лечения в исследованиях 3 и 4. Что касается среднего изменения частоты CSBM на неделе 12 по сравнению с исходным уровнем, разница между плацебо и LINZESS составила приблизительно 1,5 CSBM.

В среднем у пациентов, получавших препарат LINZESS в 2 исследованиях, наблюдалось значительно большее улучшение частоты стула (CSBM/неделю и SBM/неделю) и консистенции стула (оцененной по BSFS) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В каждом исследовании, в дополнение к улучшению частоты CSBM в течение первых 12 недель периода лечения, наблюдалось улучшение следующих показателей при сравнении LINZESS с плацебо: Частота SBM [SBM/неделю], консистенция стула [оцененная по BSFS] и количество напряжений при актах дефекации [количество времени, затраченного на опорожнение кишечника, или физических усилий на прохождение стула].

В течение 4-недельного периода рандомизированной отмены в исследовании 3 пациенты, получавшие препарат LINZESS в течение 12-недельного периода лечения, были повторно рандомизированы для получения плацебо или продолжения лечения препаратом LINZESS в одной и той же дозе во время периода лечения. У пациентов, получавших препарат LINZESS и повторно рандомизированных в группу плацебо, частота CSBM и SBM вернулась к исходному значению в течение 1 недели и не ухудшилась по сравнению с исходным уровнем. У пациентов, продолжавших лечение препаратом LINZESS, ответ на лечение сохранялся в течение дополнительных 4 недель. У пациентов, получавших плацебо и которые были распределены в группу LINZESS, наблюдалось увеличение частоты CSBM и SBM, аналогичное уровням, наблюдаемым у пациентов, получавших препарат LINZESS в период лечения.

Доза препарата LINZESS 72 мкг была определена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом клиническом исследовании с участием взрослых пациентов (исследование 5). В общей сложности 1223 пациента [общий средний возраст 46 лет (диапазон от 18 до 90 лет), 77 % женщин, 71 % европеоидной расы, 24 % негроидной расы и 43 % латиноамериканцы] получили лечение препаратом LINZESS в дозе 72 мкг или плацебо один раз в сутки с оценкой их эффективности. Все пациенты соответствовали модифицированным Римским критериям III функционального запора. Исследование 5 было идентично исследованиям 3 и 4 в течение первых 12 недель. Эффективность дозы 72 мкг оценивалась с помощью анализа ответивших на лечение, где ответившим на лечение по показателю CSBM считался пациент, у которого было зарегистрировано по меньшей мере 3 CSBM и увеличение как минимум на 1 CSBM по сравнению с исходным уровнем за определенную неделю в течение по меньшей мере 9 недель из 12-недельного периода лечения, которое было таким же, как и в исследованиях 3 и 4. Процентная доля пациентов с объективным ответом для конечной точки ответа на лечение по показателю CSBM составила 13 % для препарата LINZESS в дозе 72 мкг и 5 % для плацебо. Разница между препаратом LINZESS в дозе 72 мкг и плацебо составила 9 % (95 % ДИ: 4,8 %, 12,5 %).

Был проведен отдельный анализ с использованием альтернативного определения ответа на лечение по показателю CSBM. В этом анализе пациент, ответивший на лечение по показателю CSBM, определялся как пациент, у которого было зарегистрировано как минимум 3 CSBM и увеличение как минимум на 1 CSBM в сравнении с исходным уровнем на определенной неделе в течение как минимум 9 недель из 12-недельного периода лечения и не менее 3 из последних 4 недель периода лечения. Процентная доля пациентов с объективным ответом для альтернативной конечной точки ответа на лечение по показателю CSBM составила 12 % для препарата LINZESS в дозе 72 мкг и 5 % для плацебо. Разница между препаратом LINZESS в дозе 72 мкг и плацебо составила 8 % (95 % ДИ: 3,9 %, 11,5 %).

16 ФОРМА ВЫПУСКА / УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ОБРАЩЕНИЯ С ПРЕПАРАТОМ

Форма выпуска

Дозировка капсул LINZESS	Описание	Упаковка	Номер NDC
72 мкг	Белые или почти белые непрозрачные твердые желатиновые капсулы с оттиском «FL 72» серого цвета	30 капсул во флаконе	0456-1203-30
145 мкг	Белые или почти белые непрозрачные твердые желатиновые капсулы с оттиском «FL 145» серого цвета	30 капсул во флаконе	0456-1201-30
290 мкг	Белые или почти белые непрозрачные твердые желатиновые капсулы с оттиском «FL 290» серого цвета	30 капсул во флаконе	0456-1202-30

Хранение

Храните при температуре 25 °C (77 °F); допустимые колебания температуры 15–30 °C (59–86 °F) (смотрите определение термина «контролируемая комнатная температура» в Фармакопее США).

Храните LINZESS в оригинальной упаковке. Не разделяйте и не переупаковывайте. Берегите от попадания влаги. Не извлекайте пакетик с влагопоглотителем из контейнера. Храните флаконы плотно закрытыми в сухом месте.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Рекомендуйте пациенту прочитать утвержденную FDA этикетку лекарственного препарата для пациента (руководство по применению лекарственного препарата).

Рекомендуйте пациентам:

Диарея

- Прекратить прием LINZESS и связаться с лечащим врачом, если у них наблюдается необычная или сильная боль в животе и/или тяжелая диарея, особенно в сочетании с гематохезией или меленой [смотрите раздел 5.2 «Предупреждения и меры предосторожности»].

Случайное проглатывание

- Случайное проглатывание препарата LINZESS у детей, особенно у пациентов младше 2 лет, может привести к тяжелой диарее и обезвоживанию. Проинструктируйте пациентов о необходимости принимать меры для безопасного хранения препарата LINZESS в недоступном для детей месте и утилизации неиспользованного препарата LINZESS [смотрите раздел 4 «Противопоказания», подразделы 5.1 и 5.2 раздела «Предупреждения и меры предосторожности»].

Инструкции по применению и обращению с препаратом

- Принимать LINZESS один раз в сутки натощак не менее чем за 30 минут до первого приема пищи [смотрите раздел 2.2 «Способ применения и дозы»].
- Если прием дозы препарата пропущен, пропустите пропущенную дозу и примите следующую дозу в обычное время. Не принимайте 2 дозы одновременно.
- Проглатывать капсулы LINZESS целиком. Не разламывайте и не разжевывайте капсулы или их содержимое.
- Если взрослые пациенты испытывают затруднения при глотании, капсулы LINZESS можно открывать и принимать перорально либо с яблочным пюре, либо с бутилированной водой, либо с водой через назогастральный или гастростомический зонд, как описано в руководстве по применению лекарственного препарата.
- Хранить LINZESS в оригинальной упаковке. Не разделяйте и не переупаковывайте. Берегите от попадания влаги. Не извлекайте пакетик с влагопоглотителем из контейнера. Храните флаконы плотно закрытыми в сухом месте.

LINZESS® — это зарегистрированный товарный знак компании Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Распространяется компанией:

Allergan USA, Inc.

Мэдисон, штат Нью-Джерси 07940

Реализуется компаниями:

Allergan USA, Inc.

Мэдисон, штат Нью-Джерси 07940

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Бостон, штат Массачусетс, 02110

© Allergan and Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 2021 Все права защищены.

LINZESS® — это зарегистрированный товарный знак компании Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Allergan® и его дизайн являются товарными знаками компании Allergan, Inc.

Заявлено. Посетите страницу веб-сайта: www.allergan.com/patents.

Дополнительную информацию можно прочитать на веб-сайте: www.LINZESS.com или получить по телефону: 1-800-678-1605.

ред. 4.0USPI1201

LIN105169-v6-F 08/21 ENGLISH MASTER

US-LIN-211033 RUSSIAN MASTER

**РУКОВОДСТВО ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
LINZESS® (lin-ZESS)
(линаклотид)
капсулы, для перорального применения**

Какие самые важные сведения о препарате LINZESS мне следует знать?

- Не давайте LINZESS детям младше 2 лет. Препарат может причинить вред их здоровью.

Смотрите раздел «**Каковы возможные побочные эффекты препарата LINZESS?**» для получения дополнительной информации о побочных эффектах.

Что представляет собой препарат LINZESS?

LINZESS — это рецептурный лекарственный препарат, который используется у взрослых пациентов для лечения:

- синдрома раздраженного кишечника с запором (СРК-3);
- типа запора, называемого хроническим идиопатическим запором (ХИЗ); «Идиопатический» означает, что причина запора неизвестна.

Данные о безопасности и эффективности LINZESS у детей младше 18 лет неизвестны.

Кому не следует принимать LINZESS?

- **Не давайте LINZESS детям младше 2 лет.** LINZESS может вызвать тяжелую диарею, и у Вашего ребенка может развиться сильное обезвоживание (потеря организмом большого количества воды и соли).
- Не принимайте LINZESS, если врач сообщил Вам, что у Вас закупорка кишечника (кишечная непроходимость).

Перед началом приема LINZESS сообщите врачу обо всех Ваших заболеваниях, особенно если Вы:

- беременны или планируете забеременеть. Данные о вреде LINZESS для плода неизвестны.
- кормите грудью или планируете грудное вскармливание. Вы и Ваш врач должны решить, принимать ли Вам LINZESS и кормить грудью.

Сообщите Вашему врачу обо всех принимаемых препаратах, в том числе рецептурных и отпускаемых без рецепта препаратах, витаминах и травяных добавках.

Как следует принимать препарат LINZESS?

- Принимайте препарат LINZESS только по назначению врача.
- Принимайте препарат LINZESS 1 раз в день натощак, как минимум за 30 минут до первого приема пищи. Вам также следует подождать 30 минут перед приемом пищи, если Вы принимаете LINZESS с яблочным пюре или смешиваете с водой.
- Если Вы пропустили прием препарата, пропустите пропущенную дозу. Просто примите следующую дозу в обычное время. Не принимайте 2 дозы одновременно.
- Капсулы LINZESS следует проглатывать целиком. Не измельчайте и не разжевывайте LINZESS.
 - Взрослые, которые не могут проглотить капсулы LINZESS целиком, могут открыть капсулу LINZESS и высыпать гранулы LINZESS в яблочное пюре или смешать LINZESS с бутилированной водой перед проглатыванием.

Неизвестно, является ли препарат LINZESS безопасным и эффективным при его приеме добавленным в другие продукты питания или смешанным с другими жидкостями.

Прием LINZESS при добавлении в яблочное пюре:

- Поместите 1 чайную ложку яблочного пюре комнатной температуры в чистый контейнер. Откройте капсулу LINZESS и высыпьте все гранулы LINZESS в яблочное пюре.
- Немедленно проглотите все гранулы LINZESS с яблочным пюре. Не храните яблочное пюре для последующего употребления.
- Не разжевывайте гранулы LINZESS.

Прием LINZESS при добавлении в воду:

- Налейте 30 мл бутилированной воды комнатной температуры в чистую чашку. Откройте капсулу LINZESS и высыпьте все гранулы LINZESS в чашку с водой.
- Осторожно перемешайте гранулы в воде в течение не менее 20 секунд.
- Немедленно проглотите смесь воды со всеми гранулами LINZESS. Не храните смесь для последующего употребления.
- Если в чашке остались гранулы LINZESS, добавьте еще 30 мл воды в чашку, перемешайте в течение не менее 20 секунд и сразу же проглотите.

Прием LINZESS через назогастральный или гастростомический зонд:

Подготовьте материалы, которые Вам нужны для введения дозы LINZESS. Ваш врач должен сказать Вам, какой размер шприца катетерного типа Вам понадобится для введения дозы. Если у Вас есть какие-либо вопросы о том, как правильно вводить препарат LINZESS, задайте их своему врачу.

- Откройте капсулу LINZESS и высыпьте все гранулы LINZESS в чистый контейнер с 30 мл бутилированной воды комнатной температуры.
- Осторожно перемешайте гранулы в воде в течение не менее 20 секунд.

- Извлеките поршень из шприца катетерного типа, затем налейте смесь, состоящую из воды и гранул LINZESS, в шприц, а затем вставьте поршень обратно в шприц.
- Снимите колпачок со шприца, введите кончик шприца в назогастральный или гастростомический зонд и нажмите на поршень до упора, чтобы ввести дозу препарата
- Если в контейнере остались гранулы LINZESS, добавьте еще 30 мл воды в контейнер и повторите процесс.
- После введения дозы препарата LINZESS промойте назогастральный или гастростомический зонд не менее чем 10 мл воды.

Какие возможные побочные эффекты препарата LINZESS?

Препарат LINZESS может вызывать серьезные побочные эффекты, включая:

- Смотрите раздел «**Какие самые важные сведения о препарате LINZESS мне следует знать?**»
- **Диарея является наиболее частым побочным эффектом препарата LINZESS и иногда она может быть тяжелой.**
 - Диарея часто начинается в течение первых 2 недель лечения препаратом LINZESS.
 - **Прекратите прием препарата LINZESS и немедленно позвоните своему врачу, если у Вас возникнет тяжелая диарея во время лечения препаратом LINZESS.**

Другие частые побочные эффекты препарата LINZESS включают:

- газообразование;
- боль в области желудка (живота);
- припухлость или ощущение переполненности или давления в животе (вздутие).

Немедленно позвоните своему врачу или обратитесь в ближайшее отделение неотложной помощи больницы, если у Вас появилась необычная или сильная боль в области желудка (живота), особенно если у Вас также наблюдается ярко-красный, кровавистый или черный стул, похожий на деготь. Это не все возможные побочные эффекты препарата LINZESS.

Обратитесь к своему врачу для получения медицинской рекомендации о побочных эффектах. О возникших побочных эффектах можно сообщить в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по телефону: 1-800-FDA-1088.

Как хранить препарат LINZESS?

- Храните препарат LINZESS при комнатной температуре от 20 до 25°C (от 68 до 77 °F).
- Храните препарат LINZESS во флаконе, в котором он поставляется.
- Флакон с препаратом LINZESS содержит пакетик с влагопоглотителем, который помогает сохранить лекарственный препарат сухим (защитить его от проникновения влаги). Не извлекайте пакетик с влагопоглотителем из флакона.
- Храните флакон с препаратом LINZESS плотно закрытым и в сухом месте.

Храните препарат LINZESS и другие лекарственные препараты в недоступном для детей месте.

Общие сведения об эффективном и безопасном использовании препарата LINZESS.

Иногда лекарственные препараты назначают по показаниям, отличным от показаний, перечисленных в руководстве по применению лекарственного препарата. Запрещается принимать препарат LINZESS для лечения заболевания не по показаниям. Нельзя давать препарат LINZESS другим людям, даже если у них те же симптомы, что у Вас. Препарат может причинить вред их здоровью.

Вы также можете обратиться к своему врачу или фармацевту и попросить предоставить Вам информацию о препарате LINZESS, которая предназначена для медицинских работников.

Какие вещества входят в состав препарата LINZESS?

Активное вещество: линаклотид

Вспомогательные вещества капсул 145 мкг и 290 мкг: кальция хлорида дигидрат, гипромеллоза, L-лейцин и микрокристаллическая целлюлоза. Состав оболочки капсулы: желатин и диоксид титана.

Вспомогательные вещества капсул 72 мкг: кальция хлорида дигидрат, L-гистидин, микрокристаллическая целлюлоза, поливиниловый спирт и тальк. Состав оболочки капсулы: желатин и диоксид титана.

LINZESS® — это зарегистрированный товарный знак компании Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Распространяется компанией: Allergan USA, Inc. Мэдисон, штат Нью-Джерси 07940

Реализуется компаниями: Allergan USA, Inc. Мэдисон, штат Нью-Джерси 07940 и Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Бостон, штат Массачусетс 02110

© Allergan и Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 2021 Все права защищены.

Дополнительную информацию можно прочитать на веб-сайте: www.LINZESS.com или получить по телефону: 1-800-678-1605.