

LINZESS[®]

(linacotide) capsules, for oral use

ĐIỂM NỔI BẬT VỀ THÔNG TIN KÊ TOA

Những điểm nổi bật này không bao gồm tất cả thông tin cần thiết để sử dụng LINZESS một cách an toàn và hiệu quả. Xem thông tin kê toa đầy đủ về LINZESS.

Viên nang LINZESS[®] (linacotide), để sử dụng qua đường uống
Phê Duyệt Ban Đầu của Hoa Kỳ: 2012

CẢNH BÁO: NGUY CƠ MẤT NƯỚC NGHIÊM TRỌNG Ở BỆNH NHÂN DƯỚI 2 TUỔI

Xem thông tin kê toa đầy đủ để biết nội dung cảnh báo được đóng khung.

- LINZESS chống chỉ định ở những bệnh nhân dưới 2 tuổi; ở chuột sơ sinh, linacotide gây tử vong do mất nước. (4, 5.1, 8.4)

NHỮNG THAY ĐỔI CHÍNH GẮN ĐÂY

Chỉ định và Sử dụng, Táo bón Chức năng (1)	6/2023
Liều lượng và Cách dùng, Táo bón chức năng (2.1)	6/2023
Liều lượng và Cách dùng (2.2)	6/2023
Cảnh báo và Thận trọng (5.2)	6/2023

CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

LINZESS là một chất chủ vận guanylate cyclase-C được chỉ định để điều trị:

- Hội chứng ruột kích thích kèm theo táo bón (Irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C) ở người lớn. (1)
- Táo bón vô căn mạn tính (Chronic idiopathic constipation, CIC) ở người lớn. (1)
- Táo bón chức năng (FC) ở bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi. (1)

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo ở người lớn là:

- IBS-C: 290 mcg uống một lần mỗi ngày. (2.1)
- CIC: 145 mcg uống một lần mỗi ngày hoặc 72 mcg uống một lần mỗi ngày dựa trên biểu hiện hoặc khả năng dung nạp của từng cá nhân. (2.1)

Liều khuyến cáo ở bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi là:

- FC: 72 mcg uống một lần mỗi ngày. (2.1)

Hướng dẫn Sử dụng (2.2):

- Dùng thuốc khi bụng đói, trước bữa ăn ít nhất 30 phút vào khoảng cùng một thời điểm mỗi ngày.
- Không nghiền hoặc nhai viên nang LINZESS hoặc các thành phần bên trong viên nang.
- Đối với những bệnh nhân khó nuốt toàn bộ viên nang hoặc những người đặt ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày, xem thông tin kê đơn đầy đủ để biết hướng dẫn mở viên nang và dùng thuốc kèm nước xốt táo hoặc nước.

DẠNG BẢO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG

Viên nang: 72 mcg, 145 mcg và 290 mcg (3)

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân dưới 2 tuổi. (4, 5.1, 8.4)
- Bệnh nhân được xác định hoặc nghi ngờ mắc chứng tắc ruột cơ năng. (4)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Tiêu chảy: Bệnh nhân có thể bị tiêu chảy nặng. Nếu tình trạng tiêu chảy nặng xảy ra, tạm ngừng dùng thuốc và bù nước cho bệnh nhân. (5.2)

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

- Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ($\geq 2\%$) được báo cáo ở bệnh nhân trưởng thành bị IBS-C hoặc CIC là: tiêu chảy, đầy hơi và chướng bụng. (6.1)
- Phản ứng bất lợi thường gặp nhất ($\geq 2\%$) được báo cáo ở bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi bị FC là tiêu chảy. (6.1)

Để báo cáo CÁC PHẢN ỨNG BẤT LỢI ĐÁNG NGỜ, hãy liên hệ với AbbVie theo số 1-800-678-1605 hoặc Cục Quản Lý Thực Phẩm và Dược Phẩm (Food and Drug Administration, FDA) Hoa Kỳ theo số 1-800-FDA-1088 hoặc truy cập www.fda.gov/medwatch.

Xem mục 17 để biết THÔNG TIN TƯ VẤN CHO BỆNH NHÂN và Hướng dẫn Dùng thuốc.

Đã sửa đổi: 6/2023

THÔNG TIN KÊ TOA ĐẦY ĐỦ: MỤC LỤC*

CẢNH BÁO: NGUY CƠ MẤT NƯỚC NGHIÊM TRỌNG Ở BỆNH NHÂN DƯỚI 2 TUỔI

- CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG
- LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG
 - Liều lượng Khuyến cáo
 - Hướng dẫn Chuẩn bị và Sử dụng
- DẠNG BẢO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG
- CHỐNG CHỈ ĐỊNH
- CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG
 - Nguy cơ mất nước nghiêm trọng ở bệnh nhân dưới 2 tuổi
 - Tiêu chảy
- PHẢN ỨNG BẤT LỢI
 - Trải nghiệm Thử nghiệm Lâm sàng
 - Trải nghiệm sau khi Lưu hành Thuốc trên Thị trường
- SỬ DỤNG Ở NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ
 - Mang thai
 - Cho con bú
 - Sử dụng cho Bệnh nhân
 - Sử dụng cho Người cao tuổi
- QUÁ LIỀU
- MÔ TẢ
- DƯỢC LÝ HỌC LÂM SÀNG
 - Cơ chế Hoạt động
 - Dược lực học
 - Dược động học
- ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG
 - Gây Ung thư, Gây Đột biến, Suy giảm Khả năng Sinh sản
- NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG
 - Hội chứng ruột kích thích kèm táo bón (IBS-C) ở người lớn
 - Táo bón Vô căn Mạn tính (CIC) ở Người lớn
 - Táo bón Chức năng (Functional Constipation, FC) ở Bệnh nhân từ 6 đến 17 Tuổi
- CÁCH CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ
- THÔNG TIN TƯ VẤN CHO BỆNH NHÂN

* Các phần hoặc tiểu mục bị lược bỏ trong thông tin kê toa đầy đủ không được liệt kê.

THÔNG TIN KÊ TOA ĐẦY ĐỦ

CẢNH BÁO: NGUY CƠ MẤT NƯỚC NGHIÊM TRỌNG Ở BỆNH NHÂN DƯỚI 2 TUỔI

LINZESS chống chỉ định ở những bệnh nhân dưới 2 tuổi; trong các nghiên cứu phi lâm sàng ở chuột sơ sinh, việc cho dùng một liều linacotide duy nhất dành cho người lớn theo lâm sàng đã gây ra tử vong do mất nước [xem Chống chỉ định (4), Cảnh báo và phòng ngừa (5.1), Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.4)].

1 CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

LINZESS được chỉ định để điều trị:

- hội chứng ruột kích thích kèm theo táo bón (IBS-C) ở người lớn
- táo bón vô căn mạn tính (CIC) ở người lớn
- táo bón chức năng (FC) ở bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

2.1 Liều lượng Khuyến cáo

Hội chứng ruột kích thích kèm theo táo bón (IBS-C) ở người lớn

Liều LINZESS được khuyến cáo là 290 mcg uống một lần mỗi ngày.

Táo bón Vô căn Mạn tính (CIC) ở Người lớn

Liều LINZESS được khuyến cáo là 145 mcg uống một lần mỗi ngày. Liều 72 mcg một lần mỗi ngày có thể được sử dụng dựa trên biểu hiện hoặc khả năng dung nạp của từng cá nhân.

Táo bón chức năng (FC) ở bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi

Liều LINZESS được khuyến cáo là 72 mcg uống một lần mỗi ngày.

2.2 Hướng dẫn Chuẩn bị và Sử dụng

- Dùng LINZESS khi bụng đói, ít nhất 30 phút trước bữa ăn, vào khoảng cùng một thời điểm mỗi ngày.
- Nếu bỏ lỡ một liều, hãy bỏ qua liều đã lỡ và dùng liều tiếp theo vào thời điểm thông thường. Không dùng 2 liều cùng một lúc.
- Không nghiền hoặc nhai viên nang LINZESS hoặc các thành phần bên trong viên nang.
- Nuốt toàn bộ viên nang LINZESS.
- Đối với những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên nang, có thể mở viên nang LINZESS ra và cho dùng bằng đường uống trong nước xốt táo hoặc nước hoặc dùng kèm nước thông qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày. Việc rắc các hạt thuốc LINZESS lên các loại thực phẩm mềm khác hoặc trong các chất lỏng khác chưa được thử nghiệm.

Dùng qua Đường uống trong Nước xốt táo:

1. Đặt một thìa cà phê nước xốt táo ở nhiệt độ phòng vào một hộp sạch.
2. Mở viên nang.
3. Rắc toàn bộ thành phần bên trong viên nang (hạt thuốc) lên nước xốt táo.
4. Sử dụng ngay toàn bộ phần thuốc này. Không nhai hạt thuốc. Không bảo quản hỗn hợp hạt thuốc-nước xốt để sử dụng sau.

Dùng qua đường uống trong nước:

1. Đổ khoảng 30 mL nước đóng chai ở nhiệt độ phòng vào cốc sạch.
2. Mở viên nang.
3. Rắc toàn bộ thành phần bên trong viên nang (hạt thuốc) vào nước.
4. Nhẹ nhàng khuấy hỗn hợp hạt thuốc và nước trong ít nhất 20 giây.
5. Nuốt ngay toàn bộ hỗn hợp hạt thuốc và nước.
6. Thêm 30 mL nước nữa vào phần hạt thuốc còn đọng lại trong cốc, khuấy trong 20 giây và nuốt ngay lập tức.
7. Không bảo quản hỗn hợp hạt thuốc-nước để sử dụng sau.

Lưu ý: Thuốc được phủ lên bề mặt của các hạt và sẽ hòa tan từ hạt vào nước. Các hạt sẽ vẫn có thể nhìn thấy được và sẽ không bị tan ra. Do đó, không cần phải uống toàn bộ phần hạt thuốc để nhận liều đầy đủ.

Dùng kèm nước qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày:

1. Mở viên nang và đổ các hạt thuốc vào một bình sạch chứa 30 mL nước đóng chai ở nhiệt độ phòng.
2. Trộn bằng cách khuấy nhẹ các hạt thuốc trong ít nhất 20 giây.
3. Hút hỗn hợp hạt thuốc và nước vào một bơm tiêm với phần đầu có kích thước vừa vặn với ống thông, sau đó bơm với tốc độ nhanh và ổn định (10 mL/10 giây) để đẩy các hỗn hợp trong bơm tiêm vào ống thông.
4. Thêm 30 mL nước nữa vào phần hạt thuốc còn đọng lại trong bình chứa và lặp lại quy trình.
5. Sau khi dùng hỗn hợp hạt thuốc-nước, xả sạch ống thông mũi dạ dày/ống thông dạ dày bằng tối thiểu 10 mL nước.

Lưu ý: Không cần phải xả trôi toàn bộ phần hạt thuốc để nhận liều đầy đủ.

3 DẠNG BẢO CHẾ VÀ HÀM LƯỢNG

Viên nang LINZESS có màu trắng đến trắng đục:

- 72 mcg; in chữ màu xám “FL 72”
- 145 mcg; in chữ màu xám “FL 145”
- 290 mcg; in chữ màu xám “FL 290”

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

LINZESS chống chỉ định trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân dưới 2 tuổi do nguy cơ mất nước nghiêm trọng [xem Cảnh báo và phòng ngừa (5.1), Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.4)].
- Bệnh nhân được xác định hoặc nghi ngờ mắc chứng tắc ruột cơ năng.

5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

5.1 Nguy cơ mất nước nghiêm trọng ở bệnh nhi dưới 2 tuổi

LINZESS chống chỉ định ở những bệnh nhân dưới 2 tuổi. Ở chuột sơ sinh (tương đương khoảng 0 đến 28 ngày tuổi ở con người), linaclotide làm tăng tiết dịch do hậu quả của việc gia tăng kích hoạt thụ thể tế bào GC-C phụ thuộc vào độ tuổi, có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong trong vòng 24 giờ đầu tiên do mất nước. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em từ 2 đến dưới 18 tuổi, biểu hiện trong đường ruột của GC-C không có xu hướng phụ thuộc vào độ tuổi; tuy nhiên, không có đủ dữ liệu về biểu hiện trong đường ruột của GC-C ở trẻ em dưới 2 tuổi để đánh giá nguy cơ bị tiêu chảy và hậu quả nghiêm trọng tiềm ẩn ở những bệnh nhân này [xem Cảnh báo và phòng ngừa (5.2) và Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.4)].

5.2 Tiêu chảy

Ở người lớn, tiêu chảy là phản ứng bất lợi phổ biến nhất của những bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS trong các thử nghiệm lâm sàng với đối chứng giả được dưới hình thức mù đôi dành cho cả IBS-C và CIC. Tỷ lệ bị tiêu chảy là tương tự nhau giữa các nhóm đối tượng IBS-C và CIC. Tiêu chảy nặng được báo cáo ở 2% số bệnh nhân điều trị bằng LINZESS 145 mcg và 290 mcg, và <1% số bệnh nhân CIC được điều trị bằng LINZESS 72 mcg [xem Phản ứng bất lợi (6.1)].

Tiêu chảy cũng đã được báo cáo ở các bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi mắc FC được điều trị bằng LINZESS. Trong một thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả được, tiêu chảy là phản ứng bất lợi phổ biến nhất và được báo cáo ở 4% số bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi được điều trị bằng LINZESS 72 mcg mỗi ngày một lần. Tiêu chảy nặng đã được báo cáo ở một bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS [xem Phản ứng bất lợi (6.1)].

Trong trải nghiệm sau khi lưu hành thuốc trên thị trường, tình trạng tiêu chảy nặng liên quan đến chóng mặt, ngất, hạ huyết áp và bất thường điện giải (hạ kali máu và hạ natri máu) cần phải nhập viện hoặc truyền dịch tĩnh mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS.

Nếu tình trạng tiêu chảy nặng xảy ra, tạm ngừng dùng thuốc và bù nước cho bệnh nhân.

6 PHẢN ỨNG BẤT LỢI

6.1 Trải nghiệm Thử nghiệm Lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng bất lợi được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể đem so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác, và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tiễn.

Mức phơi nhiễm trong phát triển lâm sàng bao gồm khoảng 2570, 2040 và 1220 bệnh nhân trưởng thành mắc IBS-C hoặc CIC, được điều trị bằng LINZESS lần lượt trong 6 tháng hoặc lâu hơn, 1 năm hoặc lâu hơn và 18 tháng hoặc lâu hơn (không loại trừ lẫn nhau).

Đặc điểm nhân khẩu học tương đương giữa các nhóm điều trị trong tất cả các nghiên cứu [xem Các nghiên cứu lâm sàng (14.1, 14.2)].

Hội chứng Ruột kích thích kèm theo Táo bón (IBS-C) ở Người lớn

Phản ứng Bất lợi Thường gặp nhất

Dữ liệu được mô tả dưới đây phản ánh mức phơi nhiễm với LINZESS trong hai thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được liên quan đến 1605 bệnh nhân người lớn mắc IBS-C (Thử nghiệm 1 và 2) [xem Nghiên cứu Lâm sàng (14.1)]. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận giả được hoặc 290 mcg LINZESS một lần mỗi ngày khi bụng đói trong tối đa 26 tuần. Bảng 1 cung cấp tỷ lệ phản ứng bất lợi được báo cáo ở ít nhất 2% số bệnh nhân mắc IBS-C trong nhóm điều trị LINZESS và có tỷ lệ lớn hơn trong nhóm giả được.

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất^a trong hai thử nghiệm có đối chứng giả được (1 và 2) ở bệnh nhân trưởng thành mắc IBS-C

Phản ứng Bất lợi	LINZESS 290 mcg [N=807] %	Giả được [N=798] %
Dạ dày-ruột		
Tiêu chảy	20	3
Đau bụng ^b	7	5
Đầy hơi	4	2
Chướng bụng	2	1
Nhiễm trùng và Nhiễm khuẩn		
Viêm dạ dày ruột do vi rút	3	1
Rối loạn hệ thần kinh		
Nhức đầu	4	3

^a Được báo cáo ở ít nhất 2% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS và có tỷ lệ xảy ra cao hơn so với giả được

^b Thuật ngữ “đau bụng” bao gồm đau bụng, đau bụng trên và đau bụng dưới.

Các phản ứng bất lợi trong một thử nghiệm có đối chứng giả được bổ sung ở 614 bệnh nhân mắc IBS-C được chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả được hoặc LINZESS 290 mcg mỗi ngày một lần khi bụng đói trong 12 tuần (Thử nghiệm 6) xảy ra tương tự như ở các bệnh nhân trong Bảng 1.

Tiêu chảy

Tiêu chảy là phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất của những bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS trong tổng hợp các thử nghiệm có đối chứng giả được quan trọng dành cho IBS-C. Trong những thử nghiệm này, 20% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS báo cáo bị tiêu chảy so với 3% số bệnh nhân được điều trị bằng giả được. Tiêu chảy nặng được báo cáo ở 2% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS so với dưới 1% số bệnh nhân được điều trị bằng giả được, và 5% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS phải ngừng dùng thuốc do tiêu chảy so với dưới 1% số bệnh nhân được điều trị bằng giả được. Phần lớn các trường hợp tiêu chảy được báo cáo bắt đầu trong vòng 2 tuần đầu tiên sau khi điều trị bằng LINZESS [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.2)].

Phản ứng Bất lợi dẫn đến Ngừng dùng thuốc

Trong các thử nghiệm có đối chứng giả được ở các bệnh nhân mắc IBS-C, 9% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS và 3% số bệnh nhân được điều trị bằng giả được phải ngừng điều trị sớm do các phản ứng bất lợi. Trong nhóm điều trị LINZESS, các lý do phổ biến nhất để ngừng dùng thuốc do các phản ứng bất lợi là tiêu chảy (5%) và đau bụng (1%). Trong khi đó, dưới 1% số bệnh nhân trong nhóm giả được đã ngừng điều trị do tiêu chảy hoặc đau bụng.

Phản ứng Bất lợi dẫn đến Giảm liều

Trong các thử nghiệm nhân mô, dài hạn, 2147 bệnh nhân mắc IBS-C được cho dùng 290 mcg LINZESS mỗi ngày trong tối đa 18 tháng. Trong các thử nghiệm này, 29% số bệnh nhân đã giảm liều hoặc tạm ngưng dùng thuốc do các phản ứng bất lợi, phần lớn là tiêu chảy hoặc các phản ứng bất lợi khác ở đường GI.

Phản ứng Bất lợi Ít gặp hơn

Có nhu cầu đại tiện khẩn cấp, đại tiện không tự chủ, nôn mửa và bệnh trào ngược dạ dày thực quản được báo cáo ở <2% số bệnh nhân trong nhóm điều trị LINZESS và có tỷ lệ cao hơn trong nhóm điều trị giả dược.

Táo bón Vô căn Man tính (CIC) ở Người lớn

Phản ứng Bất lợi Thường gặp nhất

Dữ liệu được mô tả dưới đây phản ánh mức phơi nhiễm với LINZESS trong hai thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng giả dược trên 1275 bệnh nhân trưởng thành mắc CIC (Thử nghiệm 3 và 4) [xem Nghiên cứu Lâm sàng (14.2)]. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận giả dược hoặc 145 mcg LINZESS hoặc 290 mcg LINZESS một lần mỗi ngày khi bụng đói, trong ít nhất 12 tuần. Bảng 2 cung cấp tỷ lệ phản ứng bất lợi được báo cáo ở ít nhất 2% số bệnh nhân mắc CIC trong nhóm điều trị LINZESS 145 mcg và ở tỷ lệ lớn hơn trong nhóm điều trị giả dược.

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất^a trong hai thử nghiệm có đối chứng giả dược (3 và 4) ở bệnh nhân trưởng thành mắc CIC

Phản ứng Bất lợi	LINZESS 145 mcg [N=430] %	Giả dược [N=423] %
Dạ dày-ruột		
Tiêu chảy	16	5
Đau bụng ^b	7	6
Đầy hơi	6	5
Chướng bụng	3	2
Nhiễm trùng và Nhiễm khuẩn		
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	5	4
Viêm xoang	3	2

^a: Được báo cáo ở ít nhất 2% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS và có tỷ lệ xảy ra cao hơn so với giả dược

^b: Thuật ngữ "đau bụng" bao gồm đau bụng, đau bụng trên và đau bụng dưới.

Độ an toàn của liều 72 mcg được đánh giá trong một thử nghiệm bổ sung có đối chứng giả dược, trong đó, 1223 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận LINZESS 72 mcg, 145 mcg hoặc giả dược mỗi ngày một lần trong 12 tuần (Thử nghiệm 5).

Trong Thử nghiệm 5, các phản ứng bất lợi xảy ra với tần suất $\geq 2\%$ ở những bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS (N = 411 ở mỗi nhóm LINZESS 72 mcg và 145 mcg) và ở tỷ lệ cao hơn giả dược (N = 401) gồm:

- Tiêu chảy (LINZESS 72 mcg 19%; LINZESS 145 mcg 22%; giả dược 7%)
- Chướng bụng (LINZESS 72 mcg 2%; LINZESS 145 mcg 1%; giả dược < 1%)

Tiêu chảy

Trong Thử nghiệm 3 và 4 (được tổng hợp) và Thử nghiệm 5, tiêu chảy là phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS trong các nghiên cứu có đối chứng giả dược dành cho CIC.

Trong tất cả các thử nghiệm, phần lớn các trường hợp tiêu chảy được báo cáo bắt đầu trong vòng 2 tuần đầu tiên khi điều trị bằng LINZESS.

Tiêu chảy nặng được báo cáo ở dưới 1% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS 72 mcg (Thử nghiệm 5), ở 2% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS 145 mcg (Thử nghiệm 3, 4 và 5) và dưới 1% số bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (Thử nghiệm 3, 4 và 5) [xem Cảnh báo và Thận trọng (5.2)].

Phản ứng Bất lợi dẫn đến Ngưng dùng thuốc

Trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược ở bệnh nhân mắc CIC, 3% số bệnh nhân được điều trị bằng 72 mcg (Thử nghiệm 5) và từ 5% đến 8% (Thử nghiệm 3, 4 và 5) các bệnh nhân được điều trị bằng 145 mcg LINZESS đã ngưng điều trị sớm do phản ứng bất lợi so với tỷ lệ dưới 1% đến 4% (Thử nghiệm 3, 4 và 5) các bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS 72 mcg, lý do ngưng dùng thuốc do phản ứng bất lợi phổ biến nhất là tiêu chảy (2% ở Thử nghiệm 5), và ở những bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS 145 mcg, lý do ngưng dùng thuốc do phản ứng bất lợi phổ biến nhất là tiêu chảy (từ 3% đến 5% ở Thử nghiệm 3, 4 và 5) và đau bụng (1% ở Thử nghiệm 3 và 4). Trong khi đó, dưới 1% số bệnh nhân trong nhóm giả dược đã ngưng điều trị do tiêu chảy hoặc đau bụng (Thử nghiệm 3, 4 và 5).

Phản ứng Bất lợi dẫn đến Giảm liều

Trong các thử nghiệm nhân mô và dài hạn, 1129 bệnh nhân mắc CIC nhận được 290 mcg LINZESS mỗi ngày trong tối đa 18 tháng. Trong các thử nghiệm này, 27% số bệnh nhân đã giảm liều hoặc tạm ngưng dùng thuốc do các phản ứng bất lợi, phần lớn là tiêu chảy hoặc các phản ứng bất lợi khác ở đường GI.

Phản ứng Bất lợi Ít gặp hơn

Có nhu cầu đại tiện khẩn cấp, đại tiện không tự chủ, khó tiêu và viêm dạ dày ruột do vi-rút được báo cáo ở dưới 2% số bệnh nhân trong nhóm điều trị LINZESS và có tỷ lệ xảy ra cao hơn trong nhóm điều trị giả dược.

Táo bón Chức năng (FC) ở Bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi

Độ an toàn của LINZESS 72 mcg một lần mỗi ngày được đánh giá ở bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi mắc FC trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược trong 12 tuần (Thử nghiệm 7) [xem Nghiên cứu Lâm sàng (14.3)]. Mỗi nhóm điều trị có 164 bệnh nhân.

Tiêu chảy là phản ứng bất lợi phổ biến nhất và được báo cáo ở 4% số bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS so với 2% số bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Một bệnh nhân trong nhóm được điều trị bằng LINZESS đã báo cáo bị tiêu chảy nặng và ngưng điều trị. Không có bệnh nhân nào trong nhóm được điều trị bằng giả dược phải ngưng điều trị do tiêu chảy nặng. Hầu hết các trường hợp tiêu chảy được báo cáo bắt đầu trong vòng 2 tuần đầu tiên sau khi điều trị bằng LINZESS [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.2)].

Các phản ứng bất lợi khác được báo cáo với tỷ lệ gặp phải cao hơn trong nhóm LINZESS so với nhóm giả dược bao gồm buồn nôn (2 bệnh nhân) và khó chịu ở bụng và mắt nước (mỗi tình trạng có 1 bệnh nhân).

6.2 Trải nghiệm sau khi Lưu hành thuốc ngoài Thị trường

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng LINZESS sau khi được phê duyệt. Vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ nhóm đối tượng có quy mô không xác định nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của phản ứng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm với thuốc.

Phản ứng Quá mẫn: Sốc phản vệ, phù mạch, phát ban (bao gồm nổi mề đay hoặc phong ngứa)

Phản ứng dạ dày-ruột: Máu trong phân, buồn nôn, xuất huyết trực tràng

8 SỬ DỤNG Ở NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ

8.1 Mang thai

Tóm tắt về Nguy cơ

Linaclotide và chất chuyển hóa hoạt tính của nó được hấp thụ không đáng kể vào cơ thể sau khi uống [xem Dược lý học Lâm sàng (12.3)], và việc sử dụng thuốc của người mẹ dự kiến sẽ không dẫn đến việc thai nhi phơi nhiễm với thuốc. Dữ liệu sẵn có về việc sử dụng LINZESS ở phụ nữ mang thai không đủ để thông báo về bất kỳ nguy cơ nào liên quan đến thuốc đối với các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai. Trong các nghiên cứu phát triển ở động vật, không quan sát thấy tác dụng nào đối với sự phát triển phôi thai-bào thai khi dùng linaclotide qua đường uống ở chuột cống và thỏ trong quá trình tạo cơ quan nội tạng khi sử dụng các liều thuốc cao hơn nhiều so với liều lượng tối đa được khuyến nghị ở người. Tình trạng nhiễm độc nghiêm trọng ở mẹ có liên quan đến các ảnh hưởng đến hình thái bào thai đã được quan sát thấy ở chuột nhắt (xem Dữ liệu).

Nguy cơ cổ hữu ước tính đối với các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với nhóm đối tượng được chỉ định là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ cổ hữu bị dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi khác. Ở nhóm đối tượng Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cổ hữu được ước tính đối với các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở những lần mang thai được công nhận về mặt lâm sàng lần lượt là 2 đến 4% và 15 đến 20%.

Dữ liệu

Dữ liệu Thử nghiệm trên Động vật

Khả năng linaclotide gây hại cho sự phát triển phôi thai đã được nghiên cứu ở chuột cống, thỏ và chuột nhắt. Ở chuột nhắt mang thai, mức liều uống ít nhất là 40.000 mcg/kg/ngày trong quá trình hình thành cơ quan đã gây ra nhiễm độc nghiêm trọng cho chuột mẹ, bao gồm tử vong, giảm trọng lượng tử cung có thai và bào thai, và ảnh hưởng đến hình thái bào thai. Liều uống 5.000 mcg/kg/ngày không gây nhiễm độc cho chuột mẹ hoặc bất kỳ tác dụng phụ nào đối với sự phát triển phôi thai-bào thai ở chuột nhắt. Việc cho dùng thuốc qua đường uống lên đến 100.000 mcg/kg/ngày ở chuột cống và 40.000 mcg/kg/ngày ở thỏ trong quá trình hình thành cơ quan nội tạng không gây nhiễm độc cho mẹ và không ảnh hưởng đến sự phát triển phôi thai. Ngoài ra, việc cho dùng thuốc qua đường uống lên đến 100.000 mcg/kg/ngày ở chuột cống trong suốt quá trình hình thành cơ quan nội tạng cho đến quá trình cho con bú không tạo ra bất thường hoặc ảnh hưởng nào đến sự phát triển, học tập và trí nhớ, hoặc khả năng sinh sản ở lứa chuột con trong suốt quá trình trưởng thành.

Liều khuyến cáo tối đa ở người là khoảng 5 mcg/kg/ngày, dựa trên trọng lượng cơ thể là 60 kg. Hiện tượng phơi nhiễm toàn thân với linaclotide ở mức hạn chế đã đạt được phát hiện ở động vật trong quá trình hình thành cơ quan nội tạng (AUC = 40, 640 và 25 ng·giờ/mL lần lượt ở chuột cống, thỏ và chuột nhắt ở các liều dùng cao nhất). Linaclotide và chất chuyển hóa hoạt tính của nó không thể đo lường được trong huyết tương người sau khi dùng các liều lâm sàng theo khuyến cáo. Do đó, không nên so sánh trực tiếp liều dùng cho động vật và người để đánh giá mức độ phơi nhiễm tương đối.

8.2 Cho con bú

Tóm tắt về Nguy cơ

Linaclotide và chất chuyển hóa hoạt tính của nó không được phát hiện trong sữa của phụ nữ cho con bú (*xem Dữ liệu*). Ở người lớn, nồng độ linaclotide và chất chuyển hóa hoạt tính của nó nằm dưới ngưỡng giới hạn định lượng trong huyết tương sau khi dùng nhiều liều LINZESS [*xem Dược lý học Lâm sàng (12.3)*]. Việc sử dụng LINZESS cho người mẹ dự kiến sẽ không dẫn đến phơi nhiễm với linaclotide hoặc chất chuyển hóa hoạt tính của nó ở trẻ bú sữa mẹ. Không có thông tin về tác dụng của linaclotide hoặc chất chuyển hóa hoạt tính của nó đối với việc sản xuất sữa. Các lợi ích đối với sự phát triển và sức khỏe của việc cho bú sữa mẹ cần được cân nhắc cùng với nhu cầu sử dụng LINZESS làm sàng của người mẹ và bất kỳ tác dụng bất lợi tiềm ẩn nào đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ gây ra bởi LINZESS hoặc bởi tình trạng tiềm ẩn của người mẹ.

Dữ liệu

Sau khi uống sử dụng các liều LINZESS 72 mcg, 145 mcg hoặc 290 mcg mỗi ngày một lần trong 3 ngày cho các bà mẹ cho con bú dùng linaclotide để trị liệu, nồng độ linaclotide và chất chuyển hóa của nó nằm dưới ngưỡng giới hạn định lượng (lần lượt là <0,25 ng/mL và <1 ng/mL) trong tất cả các mẫu sữa mẹ được thu thập trong 24 giờ.

8.4 Sử dụng cho Bệnh nhi

LINZESS chống chỉ định ở những bệnh nhân dưới 2 tuổi. Trong các nghiên cứu phi lâm sàng, các trường hợp tử vong đã xảy ra trong vòng 24 giờ ở chuột sơ sinh (tương đương với khoảng 0 đến 28 ngày tuổi ở người) sau khi uống linaclotide, làm tăng tiết dịch do hậu quả của việc gia tăng kích hoạt thụ thể tế bào GC-C phụ thuộc vào độ tuổi, gây ra mất nước nhanh và nghiêm trọng (*xem Dữ liệu Độc tính ở Động vật Chứa trường thành*).

Một nghiên cứu phát hiện cá thể GC-C lâm sàng ở trẻ em từ 6 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi (N=99) đã được thực hiện nhằm đo mức độ biểu hiện của mRNA GC-C trong các mẫu tá tràng và đại tràng để đánh giá nguy cơ tiêu chảy và nghiêm mất nước trọng do chất chủ vận GC-C. Kết quả cho biểu hiện đường ruột của GC-C ở trẻ em từ 2 đến dưới 18 tuổi không có xu hướng phụ thuộc vào độ tuổi. Không có đủ dữ liệu về biểu hiện đường ruột của GC-C để đánh giá nguy cơ bị tiêu chảy và hậu quả nghiêm trọng tiềm ẩn của bệnh ở trẻ em dưới 2 tuổi [*xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.1)*].

Tính an toàn và hiệu quả của LINZESS trong việc điều trị FC ở bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi đã được xác định. Việc sử dụng LINZESS cho chỉ định này được hỗ trợ bởi bằng chứng từ các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở người lớn và bệnh nhi từ 6 tuổi trở lên. Tính an toàn của LINZESS ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 6 đến 17 tuổi trong các nghiên cứu lâm sàng là tương tự nhau [*xem Phản ứng Bất lợi (6.1) và Nghiên cứu Lâm sàng (14.3)*].

Tính an toàn và hiệu quả của LINZESS ở bệnh nhân FC dưới 6 tuổi hoặc ở bệnh nhân IBS-C dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Dữ liệu Độc tính ở Động vật Chứa trường thành

Trong các nghiên cứu độc tính học ở chuột nhất sơ sinh, việc uống linaclotide với liều 10 mcg/kg/ngày đã gây tử vong vào ngày thứ 7 sau sinh (tương đương với 0 đến 28 ngày tuổi ở người). Những trường hợp tử vong này bắt nguồn từ tình trạng mất nước nhanh và nghiêm trọng do sự dịch chuyển đáng kể của chất dịch vào lòng ruột gây ra bởi việc kích hoạt thụ thể tế bào GC-C ở chuột sơ sinh [*xem Chống chỉ định (4) và Cảnh báo và Thận trọng (5.1)*].

Khả năng dung nạp của linaclotide tăng lên theo độ tuổi ở chuột nhất con. Ở chuột 2 tuần tuổi, linaclotide được dung nạp tốt với liều 50 mcg/kg/ngày, nhưng tử vong xảy ra sau khi uống một liều 100 mcg/kg duy nhất. Ở chuột 3 tuần tuổi, linaclotide được dung nạp tốt với liều 100 mcg/kg/ngày, nhưng tử vong xảy ra sau khi uống một liều 600 mcg/kg duy nhất.

8.5 Sử dụng cho Người cao tuổi

Hội chứng Ruột kích thích kèm theo Táo bón (IBS-C)

Trong số 2219 bệnh nhân IBS-C trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược của LINZESS (Thử nghiệm 1, 2 và 6), có 154 bệnh nhân (7%) từ 65 tuổi trở lên, và 34 bệnh nhân (2%) từ 75 tuổi trở lên. Các nghiên cứu lâm sàng về LINZESS không bao gồm đủ số lượng bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên để xác định xem liệu họ có đáp ứng khác so với bệnh nhân trẻ tuổi hay không.

Táo bón Vô căn Mạn tính (CIC)

Trong số 2498 bệnh nhân CIC trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược của LINZESS (Thử nghiệm 3, 4 và 5), có 273 bệnh nhân (11%) từ 65 tuổi trở lên, và 56 bệnh nhân (2%) từ 75 tuổi trở lên. Các nghiên cứu lâm sàng về LINZESS không có đủ số lượng bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên để xác định xem họ có đáp ứng khác với những bệnh nhân trẻ hơn hay không. Nói chung, việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên được thực hiện thận trọng kèm theo cân nhắc về tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim cao hơn, cũng như tần suất mắc bệnh đồng thời hoặc sử dụng liệu pháp thuốc khác cao hơn.

10 QUÁ LIỀU

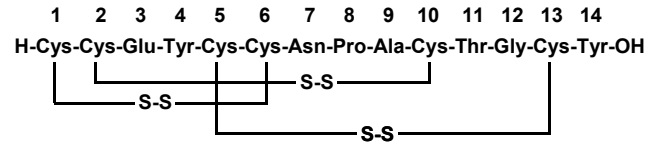
Các liều LINZESS đơn 2897 mcg được dùng cho 22 đối tượng khỏe mạnh; hồ sơ an toàn ở những đối tượng này phù hợp với hồ sơ an toàn trong nhóm đối tượng được điều trị bằng LINZESS nói chung, với tiêu chảy là phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất.

11 MÔ TẢ

LINZESS (linaclotide) là một chất chủ vận guanylate cyclase-C (G-CC). Linaclotide

là một chuỗi peptide 14 axit amin với tên hóa học sau: L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonyl-glycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine, vòng đơn ba liên kết (1-6), (2-10), (5-13) (disulfide).

Công thức phân tử của linaclotide là C₅₉H₇₉N₁₅O₂₁S₆ và trọng lượng phân tử của nó là 1526,8. Chuỗi axit amin cho linaclotide được trình bày dưới đây:



Linaclotide là một loại bột vô định hình, có màu trắng đến trắng nhạt. Nó hòa tan nhẹ trong nước và nước muối (0,9%). LINZESS chứa các hạt phủ linaclotide nằm trong viên nang gelatin cứng. LINZESS có sẵn dưới dạng viên nang 72 mcg, 145 mcg và 290 mcg dùng theo đường uống.

Các thành phần không hoạt tính của viên nang LINZESS 72 mcg bao gồm: canxi clorua dihydrat, L-histidin, cellulose vi tinh thể, polyvinyl alcohol và bột talc. Các thành phần của vỏ viên nang bao gồm gelatin và titan dioxide.

Các thành phần không hoạt tính của viên nang LINZESS 145 mcg và 290 mcg bao gồm: canxi clorua dihydrate, hypromellose, L-leucine, và cellulose vi tinh thể. Các thành phần của vỏ viên nang bao gồm gelatin và titan dioxide.

12 DƯỢC LÝ HỌC LÂM SÀNG

12.1 Cơ chế Hoạt động

Linaclotide có cấu trúc liên quan đến guanylin và uroguanylin ở người và có chức năng như một chất chủ vận guanylate cyclase-C (GC-C). Cả linaclotide và chất chuyển hóa hoạt tính của nó đều liên kết với GC-C và hoạt động cục bộ trên bề mặt khoang của biểu mô ruột. Sự hoạt hóa của GC-C dẫn đến sự gia tăng nồng độ guanosine monophosphate vòng (cGMP) ở cả trong và ngoài tế bào. Sự gia tăng cGMP nội bào kích thích sự tiết clorua và bicarbonate vào lòng ruột, chủ yếu thông qua sự hoạt hóa kênh ion điều hòa dẫn truyền qua màng xơ nang (CFTR), dẫn đến tăng dịch ruột và đẩy nhanh tốc độ vận chuyển. Trong các mô hình động vật, linaclotide đã được chứng minh là đẩy nhanh tốc độ vận chuyển đường GI và giảm đau đường ruột.

Trong một mô hình động vật về đau nội tạng, linaclotide đã làm giảm sự co cơ bụng và giảm hoạt động của các dây thần kinh cảm nhận cơn đau bằng cách gia tăng cGMP ngoại bào.

12.2 Dược lực học

Ảnh hưởng của Thực phẩm

Việc dùng LINZESS ngay sau bữa sáng nhiều chất béo đã dẫn đến tình trạng phân lỏng hơn và tần suất đại tiện cao hơn so với việc dùng ở trạng thái nhịn ăn [*xem Liều lượng và Cách dùng (2.1, 2.2)*]. Trong các thử nghiệm lâm sàng, LINZESS được cho dùng khi bụng đói, ít nhất 30 phút trước bữa ăn, vào khoảng cùng một thời điểm mỗi ngày.

12.3 Dược động học

Hấp thụ

LINZESS được hấp thụ ở mức tối thiểu vào cơ thể theo cách không đáng kể sau khi uống. Nồng độ của linaclotide và chất chuyển hóa hoạt tính của nó trong huyết tương nằm dưới ngưỡng giới hạn định lượng sau khi dùng liều uống 72 mcg, 145 mcg hoặc 290 mcg. Do đó, các thông số dược động học tiêu chuẩn như diện tích dưới đường cong (AUC), nồng độ tối đa (C_{max}), và thời gian bán thải (t_{1/2}) không thể tính toán được.

Ảnh hưởng của Thực phẩm

Cả linaclotide và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đều không được phát hiện trong huyết tương sau khi dùng LINZESS 290 mcg mỗi ngày một lần trong 7 ngày ở cả trạng thái không cho ăn và cho ăn ở các đối tượng khỏe mạnh.

Phân bố

Vì nồng độ linaclotide trong huyết tương sau khi dùng liều theo đường uống không thể đo lường được, linaclotide dự kiến sẽ không được phân bố đến các mô ở bất kỳ mức độ liên quan nào về mặt lâm sàng.

Đào thải

Chuyển hóa

Linaclotide được chuyển hóa trong đường tiêu hóa thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính do mất tyrosine nằm cuối. Cả linaclotide và chất chuyển hóa đều bị phân hủy protein trong lòng ruột thành các peptide nhỏ hơn và các axit amin tự nhiên.

Bài tiết

Mức độ phục hồi peptide hoạt tính trong mẫu phân của các đối tượng khỏe mạnh được cho ăn và nhịn ăn sau khi dùng LINZESS 290 mcg một lần mỗi ngày trong bảy ngày trung bình nằm ở khoảng 5% (nhịn ăn) và khoảng 3% (được cho ăn) và tất cả đều là chất chuyển hóa hoạt tính.

Nhóm đối tượng Cụ thể

Suy Thận và Gan

Suy thận hoặc suy gan dự kiến không ảnh hưởng đến độ thanh thải của linaclotide hoặc chất chuyển hóa hoạt tính vì sự chuyển hóa linaclotide xảy ra trong đường tiêu hóa và nồng độ trong huyết tương không thể đo được trong huyết tương sau khi dùng liều khuyến cáo.

Nghiên cứu Tương tác Thuốc

Chưa có nghiên cứu nào về tương tác giữa các loại thuốc được tiến hành với LINZESS. Phơi nhiễm toàn thân của thuốc và chất chuyển hóa hoạt tính là không đáng kể sau khi uống.

Linaclotide không tương tác với hệ thống enzyme cytochrome P450 dựa trên kết quả của các nghiên cứu trong ống nghiệm. Ngoài ra, linaclotide không tương tác với các chất vận chuyển bài xuất và hấp thu thông thường (bao gồm chất vận chuyển bài xuất P-glycoprotein (P-gp)). Dựa trên những dữ liệu trong ống nghiệm này, không có tương tác thuốc nào được dự kiến xảy ra thông qua việc điều hòa các enzym CYP hoặc các chất vận chuyển thông thường.

13 ĐỘ TÍNH PHI LÂM SÀNG

13.1 Gây ung thư, Gây đột biến, Suy giảm Khả năng Sinh sản

Gây ung thư

Trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư trong 2 năm, linaclotide không gây u ở chuột cống với liều lượng lên đến 3500 mcg/kg/ngày hoặc ở chuột nhắt với liều lượng lên đến 6000 mcg/kg/ngày. Liều khuyến cáo tối đa ở người là khoảng 5 mcg/kg/ngày dựa trên trọng lượng cơ thể 60 kg. Mức phơi nhiễm toàn thân tối thiểu với linaclotide và chất chuyển hóa hoạt tính của nó đã đạt được ở các mức liều thử nghiệm ở động vật, nhưng không có sự phơi nhiễm nào được phát hiện xảy ra ở người. Do đó, không nên so sánh trực tiếp liều dùng cho động vật và người để đánh giá mức độ phơi nhiễm tương đối.

Gây đột biến

Linaclotide không có độc tính di truyền khi xét nghiệm đột biến ngược đối với vi khuẩn (Ames) trong ống nghiệm hoặc khi xét nghiệm đột biến nhiễm sắc thể trong ống nghiệm ở tế bào lympho máu ngoại vi của người được nuôi cấy.

Suy giảm Khả năng Sinh sản

Linaclotide không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hoặc chức năng sinh sản ở chuột cống đực và cái với liều uống lên đến 100.000 mcg/kg/ngày.

14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

14.1 Hội chứng Ruột kích thích kèm theo Táo bón (IBS-C) ở Người lớn

Tính hiệu quả của LINZESS trong điều trị IBS-C đã được xác định trong hai thử nghiệm mù đôi, có đối chứng giả dược, ngẫu nhiên, được thực hiện tại nhiều trung tâm ở bệnh nhân trưởng thành (Thử nghiệm 1 (NCT00948818) và 2 (NCT00938717)). Tổng cộng có 800 bệnh nhân trong Thử nghiệm 1 và 804 bệnh nhân trong Thử nghiệm 2 [độ tuổi trung bình chung là 44 tuổi (từ 18 đến 87 tuổi), 90% nữ, 77% da trắng, 19% da đen và 12% gốc Tây Ban Nha] được điều trị bằng LINZESS 290 mcg hoặc giả dược một lần mỗi ngày và được đánh giá về tính hiệu quả. Tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng các tiêu chuẩn Rome II cho IBS và bắt buộc đáp ứng các tiêu chuẩn sau trong giai đoạn cơ bản 2 tuần:

- điểm đau bụng trung bình ít nhất là 3 trên thang đánh giá bằng điểm số từ 0 đến 10 điểm
- ít hơn 3 lần đại tiện tự phát sạch ruột (CSBM) mỗi tuần [CSBM là đại tiện tự phát (SBM) có liên quan đến cảm giác đại tiện sạch ruột; SBM là tình trạng đại tiện xảy ra khi không sử dụng thuốc nhuận tràng], và
- ít hơn hoặc bằng 5 lần SBM mỗi tuần.

Các thiết kế thử nghiệm giống hệt nhau trong suốt 12 tuần đầu tiên, và sau đó chỉ khác nhau ở Thử nghiệm 1 bao gồm giai đoạn ngưng dùng thuốc ngẫu nhiên (RW) trong 4 tuần và Thử nghiệm 2 tiếp tục trong 14 tuần bổ sung (tổng cộng 26 tuần) điều trị mù đôi. Trong các thử nghiệm, bệnh nhân được phép tiếp tục dùng liều ổn định của thuốc nhuận tràng hoặc thuốc làm mềm phân nhưng không được phép dùng thuốc nhuận tràng, thuốc bismuth, thuốc tiến động học hoặc các loại thuốc khác để điều trị IBS-C hoặc táo bón mạn tính.

Hiệu quả của LINZESS được đánh giá bằng cách sử dụng các phân tích tổng thể về người có đáp ứng thuốc và sự thay đổi so với tiêu chí đánh giá cơ bản. Kết quả đối với các tiêu chí đánh giá ban đầu được rút ra dựa trên thông tin được cung cấp hàng ngày bởi bệnh nhân trong nhật ký.

4 tiêu chí đáp ứng thuốc chính nhằm đánh giá tính hiệu quả được đưa ra dựa trên việc bệnh nhân là người có đáp ứng thuốc hàng tuần trong ít nhất 9 trên 12 tuần điều trị đầu tiên hoặc ít nhất 6 trên 12 tuần điều trị đầu tiên. Đối với 9 trên 12 tuần khi đánh giá tổng hợp tiêu chí đáp ứng thuốc chính, bệnh nhân phải giảm ít nhất 30% mức đau bụng trung bình so với lần khám cơ bản, có ít nhất 3 lần CSBM và tăng ít nhất 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản, tất cả trong cùng một tuần, trong ít nhất 9 trên 12 tuần điều trị đầu tiên. Đối với 9 trên 12 tuần khi đánh giá tổng hợp tiêu chí đáp ứng thuốc, cả 2 thành phần, mức độ đau bụng và số lần CSBM, đều là tiêu chí đánh giá chính.

Đối với 6 trên 12 tuần khi đánh giá tổng hợp tiêu chí đáp ứng thuốc chính, bệnh nhân phải giảm ít nhất 30% mức đau bụng trung bình so với lần khám cơ bản và tăng ít nhất 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản, tất cả trong cùng một tuần, trong ít nhất 6 trên 12 tuần điều trị đầu tiên. Để được coi là người có đáp ứng thuốc cho phân tích này, bệnh nhân không bắt buộc có ít nhất 3 lần CSBM mỗi tuần.

Kết quả về tính hiệu quả qua 9 trên 12 tuần và 6 trên 12 tuần khi đánh giá tiêu chí đáp ứng thuốc được trình bày lần lượt trong Bảng 3 và 4. Trong cả hai thử nghiệm, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng với LINZESS 290 mcg là cao hơn đáng kể về mặt thống kê so với giả dược.

Bảng 3: Tỷ lệ người đáp ứng thuốc hiệu quả trong hai thử nghiệm có đối chứng giả dược ở người lớn mắc IBS-C (Thử nghiệm 1 và 2): Ít nhất 9 trong số 12 tuần

	Thử nghiệm 1			Thử nghiệm 2		
	LINZESS 290 mcg một lần mỗi ngày (N=405)	Giả dược (N=395)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]	LINZESS 290 mcg một lần mỗi ngày (N=401)	Giả dược (N=403)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]
Người đáp ứng thuốc ở nhiều tiêu chí* (Đau bụng và CSBM)	12%	5%	7% [3,2%, 10,9%]	13%	3%	10% [6,1%, 13,4%]
Người đáp ứng thuốc theo tiêu chí đau bụng* (giảm đau bụng ≥ 30%)	34%	27%	7% [0,9%, 13,6%]	39%	20%	19% [13,2%, 25,4%]
Người đáp ứng thuốc theo tiêu chí CSBM* (≥ 3 lần CSBM và tăng ≥ 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản)	20%	6%	13% [8,6%, 17,7%]	18%	5%	13% [8,7%, 17,3%]

* Tiêu chí đánh giá chính
 Lưu ý: Các phân tích dựa trên 12 tuần điều trị đầu tiên cho cả Thử nghiệm 1 và 2
 CI =Khoảng tin cậy

Bảng 4: Tỷ lệ người đáp ứng thuốc hiệu quả trong hai thử nghiệm có đối chứng giả dược ở người lớn mắc IBS-C (Thử nghiệm 1 và 2): Ít nhất 6 trong số 12 tuần

	Thử nghiệm 1			Thử nghiệm 2		
	LINZESS 290 mcg một lần mỗi ngày (N=405)	Giả dược (N=395)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]	LINZESS 290 mcg một lần mỗi ngày (N=401)	Giả dược (N=403)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]
Người đáp ứng thuốc ở nhiều tiêu chí* (Đau bụng và CSBM)	34%	21%	13% [6,5%, 18,7%]	34%	14%	20% [14,0%, 25,5%]
Người đáp ứng thuốc theo tiêu chí đau bụng** (giảm đau bụng ≥ 30%)	50%	37%	13% [5,8%, 19,5%]	49%	34%	14% [7,6%, 21,1%]
Người đáp ứng thuốc theo tiêu chí CSBM** (Tăng ≥ 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản)	49%	30%	19% [12,4%, 25,7%]	48%	23%	25% [18,7%, 31,4%]

* Tiêu chí đánh giá chính, ** Tiêu chí đánh giá phụ
 Lưu ý: Các phân tích dựa trên 12 tuần điều trị đầu tiên cho cả Thử nghiệm 1 và 2
 CI = Khoảng tin cậy

Trong mỗi thử nghiệm, sự cải thiện tình trạng đau bụng và tần suất CSBM so với lần khám cơ bản đã được quan sát thấy trong 12 tuần đầu tiên của giai đoạn điều trị. Đối với thay đổi so với lần khám cơ bản theo thang điểm đau bụng 11 điểm, LINZESS 290 mcg bắt đầu có sự tách biệt với giả dược trong tuần đầu tiên. Các tác dụng tối đa được quan sát thấy ở tuần 6 - 9 và được duy trì cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Mức độ khác biệt trung bình trong điều trị so với giả dược ở tuần 12 là giảm điểm đau khoảng 1,0 điểm trong cả hai thử nghiệm (sử dụng thang điểm 11). Tác dụng tối đa đến tần suất CSBM đã xuất hiện trong tuần đầu tiên, và đối với sự thay đổi trong tần suất CSBM so với lần khám cơ bản ở tuần 12, sự khác biệt giữa giả dược và LINZESS là khoảng 1,5 lần CSBM mỗi tuần trong cả hai thử nghiệm.

Trong một thử nghiệm, ngoài những cải thiện về mức độ đau bụng và tần suất CSBM trong 12 tuần đầu tiên của giai đoạn điều trị, đã quan sát thấy những cải thiện sau đây khi LINZESS được so sánh với giả dược: Tần suất SBM [SBM/tuần], kết cấu của phân [do bảng Thang đo Dạng phân Bristol (BSFS)], và mức độ khó khăn khi đi đại tiện [thời gian rặn hoặc nỗ lực thể chất để đi đại tiện].

Trong giai đoạn ngưng thuốc ngẫu nhiên 4 tuần trong Thử nghiệm 1, những bệnh nhân đã dùng LINZESS trong giai đoạn điều trị 12 tuần được chọn ngẫu nhiên lần nữa để nhận giả được hoặc tiếp tục điều trị bằng LINZESS 290 mcg. Ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng LINZESS và được chọn ngẫu nhiên để dùng giả được, tần suất CSBM và mức độ đau bụng đã trở lại mức cơ bản trong vòng 1 tuần và không dẫn đến tình trạng xấu đi so với mức cơ bản. Những bệnh nhân tiếp tục dùng LINZESS duy trì sự đáp ứng với liệu pháp trong 4 tuần tiếp theo. Bệnh nhân dùng giả được được phân bổ vào nhóm LINZESS có tần suất CSBM tăng và giảm mức độ đau bụng tương tự như mức độ quan sát thấy ở các bệnh nhân dùng LINZESS trong giai đoạn điều trị.

Thử nghiệm 6 (NCT03573908) là một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả được theo hình thức nhóm song song, được thực hiện để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của LINZESS ở bệnh nhân IBS-C trong giai đoạn điều trị 12 tuần, sau đó là giai đoạn ngưng thuốc ngẫu nhiên 4 tuần. Tổng cộng 614 bệnh nhân [độ tuổi trung bình là 47 tuổi (từ 18 đến 85 tuổi), 81% nữ, 63% da trắng, 24% da đen và 27% gốc Tây Ban Nha] được điều trị bằng LINZESS 290 mcg hoặc giả được mỗi ngày một lần và tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng tiêu chuẩn Rome III về IBS-C.

Hiệu quả của LINZESS được đánh giá bằng cách sử dụng các tiêu chí đánh giá chính dựa trên điểm bụng trung bình (tổ hợp gồm chướng bụng, khó chịu ở bụng và đau bụng) trong 12 tuần. Tiêu chí đánh giá phụ là một phân tích người đáp ứng thuốc dựa trên sự cải thiện ít nhất 2,5 điểm bụng so với lần khám cơ bản trong ít nhất 6 trên 12 tuần như được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5: Tiêu chí đánh giá tính hiệu quả trong thử nghiệm có đối chứng giả được ở người lớn mắc IBS-C (Thử nghiệm 6): Thay đổi tổng thể về điểm bụng và tỷ lệ người đáp ứng so với lần khám cơ bản trong ít nhất 6 tuần trên 12 tuần

	Thử nghiệm 6		
	LINZESS 290 mcg một lần mỗi ngày (N=306)	Giả được (N=308)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]
Điểm bụng ở lần khám cơ bản	6.4	6.5	
Bình thương tối thiểu mức thay đổi trung bình sau 12 tuần so với lần khám cơ bản về điểm bụng*	-1.9	-1.2	-0.7 [-1.0, -0.4]
Điểm bụng 6 của người đáp ứng tiêu chí trong tuần trên 12 tuần**	34%	18,5%	15.5% [8.6%, 22.3%]

* Tiêu chí đánh giá chính, ** Tiêu chí đánh giá phụ
Mỗi triệu chứng về bụng được đánh giá theo thang điểm số từ 0 đến 10 điểm, trong đó 0 = không [triệu chứng] và 10 = xấu nhất có thể [triệu chứng].
CI = Khoảng tin cậy

14.2 Táo bón Vô căn Mạn tính (CIC) ở Người lớn

Tính hiệu quả của LINZESS trong việc điều trị CIC đã được xác định trong hai thử nghiệm lâm sàng được thực hiện tại nhiều trung tâm theo phương pháp mù đôi, có đối chứng giả được, lựa chọn ngẫu nhiên trên bệnh nhân trưởng thành (Thử nghiệm 3 và 4). Tổng cộng có 642 bệnh nhân trong Thử nghiệm 3 và 630 bệnh nhân trong Thử nghiệm 4 [độ tuổi trung bình chung là 48 tuổi (từ 18 đến 85 tuổi), 89% nữ, 76% da trắng, 22% da đen, 10% gốc Tây Ban Nha] được điều trị bằng LINZESS 145 mcg, 290 mcg hoặc giả được một lần mỗi ngày và được đánh giá về tính hiệu quả. Tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng các tiêu chuẩn Rome II được sửa đổi đối với táo bón chức năng. Tiêu chuẩn Rome II được sửa đổi đưa ra ít hơn 3 lần đại tiện tự phát (SBM) mỗi tuần và 1 trong các triệu chứng sau đây trong ít nhất 12 tuần, không cần phải liên tiếp, trong 12 tháng trước đó:

- Khó khăn trong hơn 25% lần đại tiện
- Phân đóng cục hoặc rắn trong hơn 25% lần đại tiện
- Cảm giác đại tiện không sạch ruột trong hơn 25% số lần đại tiện

Bệnh nhân cũng được yêu cầu phải có ít hơn 3 lần CSBM mỗi tuần và ít hơn hoặc bằng 6 lần SBM mỗi tuần trong giai đoạn 2 tuần cơ bản. Bệnh nhân bị loại ra nếu họ đáp ứng các tiêu chuẩn cho IBS-C hoặc bị ứ phân cần điều trị tại phòng cấp cứu.

Các thiết kế thử nghiệm giống hệt nhau trong suốt 12 tuần đầu tiên. Thử nghiệm 3 cũng bao gồm giai đoạn ngưng thuốc ngẫu nhiên (RW) trong 4 tuần bổ sung. Trong các thử nghiệm, bệnh nhân được phép tiếp tục dùng liều ổn định của thuốc nhuận tràng hoặc thuốc làm mềm phân nhưng không được phép dùng thuốc nhuận tràng, thuốc bismuth, thuốc tiền động học hoặc các loại thuốc khác để điều trị táo bón mạn tính.

Hiệu quả của LINZESS được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp phân tích người đáp ứng thuốc và sự thay đổi của các tiêu chí đánh giá so với lần khám cơ bản. Kết quả đối với các tiêu chí đánh giá ban đầu được rút ra dựa trên thông tin được cung cấp hàng ngày bởi bệnh nhân trong nhật ký.

Một người đáp ứng thuốc theo tiêu chí CSBM trong các thử nghiệm CIC được định nghĩa là một bệnh nhân có ít nhất 3 lần CSBM và tăng ít nhất 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản trong một tuần nhất định trong ít nhất 9 tuần của giai đoạn điều trị 12 tuần. Tỷ lệ người đáp ứng theo tiêu chí CSBM được thể hiện trong Bảng 6. Trong các thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả được riêng lẻ, LINZESS 290 mcg không thường xuyên mang lại lợi ích điều trị bổ sung có ý nghĩa lâm sàng hơn giả được so với lợi ích quan sát thấy ở liều LINZESS 145 mcg. Do đó, liều 145 mcg là liều khuyến cáo. Chi

dữ liệu cho liều LINZESS 145 mcg đã được phê duyệt là được trình bày trong Bảng 6. Trong Thử nghiệm 3 và 4, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng theo tiêu chí CSBM cao hơn đáng kể về mặt thống kê với liều LINZESS 145 mcg so với giả được.

Bảng 6: Tỷ lệ người đáp ứng hiệu quả trong hai thử nghiệm có đối chứng giả được ở người lớn mắc CIC (Thử nghiệm 3 và 4): Ít nhất 9 trong số 12 tuần

	Thử nghiệm 3			Thử nghiệm 4		
	LINZESS 145 mcg Một lần mỗi ngày (N=217)	Giả được (N=209)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]	LINZESS 145 mcg Một lần mỗi ngày (N=213)	Giả được (N=215)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]
Người đáp ứng theo tiêu chí CSBM* (≥ 3 lần CSBM và tăng ≥ 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản)	20%	3%	17% [11,0%, 22,8%]	15%	6%	10% [4,2%, 15,7%]

*Tiêu chí đánh giá chính
CI = Khoảng tin cậy

Tần suất CSBM đạt mức tối đa trong tuần 1 và cũng được thể hiện trong khoảng thời gian còn lại của giai đoạn điều trị 12 tuần trong Thử nghiệm 3 và Thử nghiệm 4. Đối với mức thay đổi trung bình so với lần khám cơ bản về tần suất CSBM ở tuần 12, sự khác biệt giữa giả được và LINZESS là khoảng 1,5 lần CSBM.

Trung bình, những bệnh nhân nhận LINZESS trong 2 thử nghiệm có cải thiện đáng kể so với những bệnh nhân nhận giả được về tần suất đại tiện (CSBM/tuần và SBM/tuần) và kết cấu phân (đo bằng BSFS).

Trong mỗi thử nghiệm, ngoài việc cải thiện tần suất CSBM trong 12 tuần đầu tiên của giai đoạn điều trị, đã quan sát thấy những cải thiện trong mỗi thử nghiệm sau đây khi LINZESS được so sánh với giả được: Tần suất SBM [SBM/tuần], kết cấu phân [đo bằng BSFS], và mức độ khó khăn khi đi đại tiện [thời gian rặn hoặc nỗ lực để đi đại tiện].

Trong giai đoạn ngưng thuốc ngẫu nhiên kéo dài 4 tuần trong Thử nghiệm 3, những bệnh nhân nhận LINZESS trong giai đoạn điều trị kéo dài 12 tuần được chọn ngẫu nhiên lần nữa để nhận giả được hoặc tiếp tục điều trị với cùng liều LINZESS được dùng trong giai đoạn điều trị. Ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng LINZESS và được chọn ngẫu nhiên lần nữa để dùng giả được, tần suất CSBM và SBM trở lại mức cơ bản trong vòng 1 tuần và không dẫn đến tình trạng xấu đi so với mức cơ bản. Những bệnh nhân tiếp tục dùng LINZESS duy trì sự đáp ứng với liệu pháp trong 4 tuần tiếp theo. Những bệnh nhân dùng giả được được phân bổ vào nhóm LINZESS có sự gia tăng tần suất CSBM và SBM tương tự như các mức quan sát thấy ở bệnh nhân dùng LINZESS trong giai đoạn điều trị.

Một liều LINZESS 72 mcg đã được xác định trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả được, được thực hiện ở nhiều trung tâm trên bệnh nhân người lớn (Thử nghiệm 5). Tổng số 1223 bệnh nhân [độ tuổi trung bình nói chung là 46 tuổi (trong khoảng từ 18 đến 90 tuổi), 77% nữ, 71% da trắng, 24% da đen, 43% gốc Tây Ban Nha] được điều trị bằng LINZESS 72 mcg hoặc giả được mỗi ngày một lần và được đánh giá về tính hiệu quả. Tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng các tiêu chuẩn Rome III được sửa đổi đối với táo bón chức năng. Thử nghiệm 5 giống hệt với Thử nghiệm 3 và 4 trong suốt 12 tuần đầu tiên. Hiệu quả của liều 72 mcg được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp phân tích người đáp ứng thuốc, trong đó người đáp ứng theo tiêu chí CSBM được xác định là bệnh nhân có ít nhất 3 lần CSBM và tăng ít nhất 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản trong một tuần nhất định trong ít nhất 9 tuần của giai đoạn điều trị 12 tuần, giống như được xác định trong Thử nghiệm 3 và 4. Tỷ lệ đáp ứng đối với tiêu chí đánh giá người đáp ứng CSBM là 13% đối với LINZESS 72 mcg và 5% đối với giả được. Sự khác biệt giữa LINZESS 72 mcg và giả được là 9% (CI 95%: 4,8%, 12,5%).

Một phân tích riêng biệt được thực hiện bằng cách sử dụng định nghĩa thay thế về người đáp ứng theo tiêu chí CSBM. Trong phân tích này, người đáp ứng theo tiêu chí CSBM được định nghĩa là bệnh nhân có ít nhất 3 lần CSBM và tăng ít nhất 1 lần CSBM so với lần khám cơ bản trong một tuần nhất định trong ít nhất 9 tuần của giai đoạn điều trị 12 tuần, và ít nhất 3 trong 4 tuần cuối cùng của giai đoạn điều trị. Tỷ lệ đáp ứng đối với tiêu chí đánh giá đáp ứng CSBM thay thế là 12% đối với LINZESS 72 mcg và 5% đối với giả được. Sự khác biệt giữa LINZESS 72 mcg và giả được là 8% (CI 95%: 3,9%, 11,5%).

14.3 Táo bón Chức năng (FC) ở Bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi

Hiệu quả của LINZESS trong điều trị FC ở bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi đã được xác định trong thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng giả được, ngẫu nhiên, được thực hiện tại nhiều trung tâm trong 12 tuần (Thử nghiệm 7; NCT04026113). Tổng cộng có 328 bệnh nhân được điều trị bằng LINZESS 72 mcg hoặc giả được mỗi ngày một lần và được đánh giá về tính hiệu quả. Các bệnh nhân trong thử nghiệm này có độ tuổi trung bình là 11 tuổi (từ 6 đến 17 tuổi); 55% là nữ; 45% được xác định là người gốc Tây Ban Nha hoặc Latinh; 70% được xác định là Người da trắng, 26% là Người da đen hoặc Người Mỹ gốc Phi, 2% là người châu Á và 2% được xác định là một nhóm chủng tộc khác. Đối với việc ghi danh thử nghiệm, tiêu chuẩn Rome III cho

FC đối với trẻ em/trẻ vị thành niên đã được sửa đổi, theo đó bệnh nhân phải có ít hơn 3 lần đại tiện tự phát (SBM) mỗi tuần (được định nghĩa là tình trạng đại tiện xảy ra khi không sử dụng thuốc nhuận tràng, thụt hoặc thuốc viên đạn vào đúng ngày dương lịch hoặc trước ngày đại tiện) và 1 hoặc nhiều tiêu chuẩn sau đây với tần suất ít nhất một lần mỗi tuần, trong ít nhất 2 tháng trước lần khám sàng lọc:

- Có tiền sử nhịn đại tiện hoặc tự nguyện nhịn đại tiện quá mức
- Có tiền sử đi đại tiện (BM) bị đau hoặc khó khăn
- Có tiền sử khối phân có đường kính lớn có thể gây tắc nghẽn nhà vệ sinh
- Có khối phân lớn trong trực tràng
- Ít nhất 1 đợt đại tiện không tự chủ mỗi tuần

Bệnh nhân cũng được yêu cầu phải có trung bình dưới 3 lần SBM mỗi tuần trong giai đoạn 2 tuần cơ bản. Bệnh nhân bị loại trừ nếu họ đáp ứng các tiêu chuẩn cho IBS-C ở trẻ em hoặc bị ứ phân. Bệnh nhân được phép tiếp tục dùng liệu ổn định trước lớn đầy của thuốc nhuận tràng, chất xơ, thuốc làm mềm phân hoặc men vi sinh. Trong quá trình thử nghiệm, bệnh nhân có thể sử dụng bisacodyl hoặc senna khi cần thiết, nhưng không được phép dùng các thuốc nhuận tràng khác, bismuth, các chất hỗ trợ nhu động khác hoặc các loại thuốc khác để điều trị táo bón chức năng.

Hiệu quả của LINZESS trong điều trị FC ở bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi được đánh giá bằng cách sử dụng các tiêu chí đánh giá về sự thay đổi so với lần khám cơ bản. Tiêu chí đánh giá tính hiệu quả chính là sự thay đổi ở thời điểm 12 tuần so với lần khám cơ bản về tỷ lệ tần suất SBM. Các kết quả đã chứng minh rằng những bệnh nhân sử dụng LINZESS có những cải thiện đáng kể về mặt thống kê so với giả dược như được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7: Tiêu chí đánh giá tính hiệu quả trong thử nghiệm có đối chứng giả dược trên bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi mắc FC (Thử nghiệm 7): Thay đổi sau 12 tuần so với lần khám cơ bản về tỷ lệ tần suất SBM (SBM/tuần)

	Thử nghiệm 7		
	LINZESS 72 mcg một lần mỗi ngày (N=164)	Giả dược (N=164)	Khác biệt trong điều trị [CI 95%]
Tỷ lệ tần suất SBM cơ bản	1.2	1.3	
Bình phương tối thiểu mức thay đổi trung bình sau 12 tuần so với lần khám cơ bản về tỷ lệ tần suất SBM*	2.6	1.3	1.3 [0.7, 1.8]
* Tiêu chí đánh giá chính CI = Khoảng tin cậy			

Tần suất SBM được cải thiện trong tuần 1 và được duy trì trong suốt thời gian còn lại của giai đoạn điều trị 12 tuần.

16 CÁCH CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

Cách cung cấp

Hàm lượng của Viên nang LINZESS	Mô tả	Bao bì	Số NDC
72 mcg	Viên nang gelatin cứng có màu trắng đến trắng đục in chữ "FL 72" màu xám	Chai 30 viên	0456-1203-30
145 mcg	Viên nang gelatin cứng có màu trắng đến trắng đục in chữ "FL 145" màu xám	Chai 30 viên	0456-1201-30
290 mcg	Viên nang gelatin cứng có màu trắng đến trắng đục in chữ "FL 290" màu xám	Chai 30 viên	0456-1202-30

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 25°C (77°F); khoảng lệch được cho phép là từ 15°C đến 30°C (59°F đến 86°F) [xem phần Nhiệt độ phòng điều khiển USP].

Bảo quản LINZESS trong chai đựng ban đầu. Không chia nhỏ hoặc đóng gói lại. Bảo vệ khỏi hơi ẩm. Không lấy chất hút ẩm ra khỏi chai đựng thuốc. Đóng chặt nắp chai và để ở nơi khô ráo.

17 THÔNG TIN TƯ VẤN CHO BỆNH NHÂN

Tư vấn cho bệnh nhân đọc nhãn dành cho bệnh nhân được FDA phê duyệt (Hướng dẫn Dùng thuốc).

Tư vấn cho bệnh nhân:

Tiêu chảy

- Không sử dụng LINZESS và liên hệ với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu bệnh nhân bị đau bụng bất thường hoặc nghiêm trọng, và/hoặc tiêu chảy nặng, đặc biệt nếu kết hợp với tình trạng đại tiện ra phân đen hoặc đi đại tiện ra máu [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.2)].

Vô tình nuốt phải

- Việc vô tình uống phải LINZESS ở trẻ em, đặc biệt là ở những bệnh nhân dưới 2 tuổi, có thể dẫn đến tiêu chảy nặng và mất nước. Hướng dẫn bệnh nhân thực hiện các bước để bảo quản LINZESS một cách an toàn và tránh xa tầm tay trẻ em, đồng thời rút bỏ phần LINZESS chưa sử dụng [xem Chống chỉ định (4), Cảnh báo và Phòng ngừa (5.1, 5.2)].

Hướng dẫn Sử dụng và Xử lý

- Dùng LINZESS mỗi ngày một lần khi bụng đói trước bữa ăn ít nhất 30 phút vào khoảng cùng một thời điểm mỗi ngày [xem Liều lượng và Cách dùng (2.2)].
- Nếu bỏ lỡ một liều, hãy bỏ qua liều đã lỡ và dùng liều tiếp theo vào thời điểm thông thường. Không dùng 2 liều cùng một lúc.
- Nuốt toàn bộ viên nang LINZESS. Không nghiền nát hoặc nhai viên nang hoặc thành phần bên trong viên nang.
- Đối với những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên nang, có thể mở viên nang LINZESS ra và cho dùng bằng đường uống trong nước xốt táo hoặc với nước đóng chai, hoặc dùng với nước thông qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày, như được mô tả trong Hướng dẫn Dùng thuốc.
- Bảo quản LINZESS trong chai đựng ban đầu. Không chia nhỏ hoặc đóng gói lại. Bảo vệ khỏi hơi ẩm. Không lấy chất hút ẩm ra khỏi chai đựng thuốc. Đóng chặt nắp chai và để ở nơi khô ráo.

Tiếp thị bởi:

AbbVie, Inc.
North Chicago, IL 60064

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.
Boston, MA, 02110

© 2023 AbbVie và Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Bảo lưu mọi quyền.

LINZESS và thiết kế của LINZESS là các nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Để biết thêm thông tin, hãy truy cập www.LINZESS.com hoặc gọi số 1-800-678-1605.

V5.1USPI1201

LAB-9523 TIẾNG ANH BẢN CHÍNH

LAB-11919 TIẾNG VIỆT BẢN CHÍNH

HƯỚNG DẪN DÙNG THUỐC

LINZESS® (lin-ZESS)

(linaclotide)

viên nang, để sử dụng qua đường uống

Thông tin quan trọng nhất tôi cần biết về LINZESS là gì?

- Không cho trẻ em dưới 2 tuổi dùng LINZESS. Thuốc này có thể gây hại cho trẻ.

Xem phần “**Các tác dụng phụ có thể xảy ra của LINZESS là gì?**” để biết thêm thông tin về các tác dụng phụ.

LINZESS là gì?

LINZESS là một loại thuốc kê đơn được sử dụng để điều trị:

- hội chứng ruột kích thích kèm theo táo bón (IBS-C) ở người lớn.
- một dạng táo bón được gọi là táo bón vô căn mạn tính (CIC) ở người lớn. “Vô căn” có nghĩa là nguyên nhân gây táo bón chưa được biết đến.
- táo bón chức năng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi.

Chưa rõ liệu LINZESS có an toàn và hiệu quả đối với trẻ em bị táo bón chức năng dưới 6 tuổi hoặc ở trẻ em bị IBS-C dưới 18 tuổi hay không.

Ai không nên dùng LINZESS?

- **Không cho trẻ em dưới 2 tuổi dùng LINZESS.** LINZESS có thể gây tiêu chảy nặng và trẻ có thể bị mất nước nghiêm trọng (mất một lượng lớn nước và muối trong cơ thể).
- Không dùng LINZESS nếu bác sĩ nói với quý vị rằng quý vị bị tắc ruột (tắc nghẽn ruột).

Trước khi dùng LINZESS, hãy cho bác sĩ biết về mọi tình trạng bệnh lý của quý vị, bao gồm nếu quý vị:

- đang mang thai hoặc dự định có thai. Hiện chưa rõ liệu LINZESS có gây hại cho thai nhi hay không.
- đang cho con bú hoặc dự định cho con bú. Quý vị và bác sĩ của quý vị nên quyết định xem quý vị có nên dùng LINZESS và cho con bú hay không.

Báo cho bác sĩ biết về mọi loại thuốc quý vị sử dụng, bao gồm thuốc kê toa và thuốc mua tự do, vitamin và các loại thảo dược bổ sung.

Tôi nên dùng LINZESS như thế nào?

- Dùng LINZESS chính xác theo lời khuyên của bác sĩ.
- Dùng LINZESS 1 lần mỗi ngày khi bụng đói, ít nhất 30 phút trước bữa ăn, vào khoảng cùng một thời điểm mỗi ngày. Quý vị cũng nên đợi 30 phút trước khi ăn nếu dùng LINZESS với nước cốt táo hoặc hòa với nước.
- Nếu quý vị bỏ lỡ một liều, hãy bỏ qua liều đã lỡ. Dùng liều tiếp theo vào thời điểm quý vị vẫn thường uống. Không dùng 2 liều cùng một lúc.
- Cần nuốt toàn bộ viên nang LINZESS. Không nghiền nát hoặc nhai LINZESS.
 - Những bệnh nhân không thể nuốt toàn bộ viên nang LINZESS có thể mở viên nang LINZESS và rắc hạt thuốc LINZESS lên nước cốt táo hoặc trộn hạt LINZESS với nước đóng chai trước khi nuốt.

Không rõ liệu LINZESS có an toàn và hiệu quả khi rắc lên các thực phẩm khác hoặc trộn với các chất lỏng khác hay không.

Dùng LINZESS trong nước cốt táo:

- Đặt 1 thìa cà phê nước cốt táo ở nhiệt độ phòng vào một hộp sạch. Mở viên nang LINZESS và rắc tất cả các hạt thuốc LINZESS lên nước cốt táo.
- Nuốt tất cả hạt thuốc LINZESS và nước cốt táo ngay lập tức. Không giữ nước cốt táo để sử dụng sau này.
- Không nhai hạt thuốc LINZESS.

Dùng LINZESS trong nước:

- Cho 1 ounce (30 mL) nước đóng chai ở nhiệt độ phòng vào cốc sạch. Mở viên nang LINZESS và rắc tất cả các hạt thuốc LINZESS vào cốc nước.
- Khuấy nhẹ các hạt thuốc và nước trong ít nhất 20 giây.
- Nuốt toàn bộ hỗn hợp hạt thuốc LINZESS và nước ngay lập tức. Không giữ lại hỗn hợp để sử dụng sau.
- Nếu quý vị thấy bất kỳ hạt LINZESS nào còn sót lại trong cốc, hãy thêm 1 ounce (30 mL) nước vào các hạt thuốc trong cốc, khuấy trong ít nhất 20 giây và nuốt ngay lập tức.

Dùng LINZESS qua ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày:

Thu thập các vật tư cần có để dùng LINZESS. Bác sĩ của quý vị sẽ cho quý vị biết bơm tiêm có đầu ống thông cỡ nào là phù hợp với liều lượng thuốc cần dùng. Hãy hỏi bác sĩ nếu quý vị có bất kỳ câu hỏi nào về việc uống LINZESS đúng cách.

- Mở viên nang LINZESS và đổ tất cả các hạt LINZESS vào một bình chứa sạch với 1 ounce (30 mL) nước đóng chai ở nhiệt độ phòng.
- Khuấy nhẹ các hạt thuốc và nước trong ít nhất 20 giây.
- Tháo pít tông ra khỏi bơm tiêm có đầu ống thông, sau đó đổ hạt LINZESS và hỗn hợp nước vào ống tiêm và đặt pít tông vào.
- Tháo nắp khỏi bơm tiêm, đưa đầu ống tiêm vào ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày và đẩy pít tông hết cỡ để cho bệnh nhân dùng thuốc.
- Nếu quý vị thấy bất kỳ hạt LINZESS nào còn sót lại trong bình chứa, hãy thêm 1 ounce (30 mL) nước vào các hạt thuốc trong bình chứa và lặp lại quy trình.
- Sau khi cho dùng liều LINZESS xong, xả ống thông mũi dạ dày hoặc ống thông dạ dày bằng ít nhất 10 mL nước.

Các tác dụng phụ có thể có của LINZESS là gì? LINZESS có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng, bao gồm:

- Xem “**Thông tin quan trọng nhất mà tôi cần biết về LINZESS là gì?**”
- **Tiêu chảy là tác dụng phụ phổ biến nhất của LINZESS, và đôi khi có thể ở mức nghiêm trọng.**
 - Tiêu chảy thường bắt đầu trong vòng 2 tuần đầu khi điều trị bằng LINZESS.
 - **Ngừng dùng LINZESS và gọi ngay cho bác sĩ của quý vị nếu quý vị bị tiêu chảy nặng trong khi điều trị bằng LINZESS.**

Các tác dụng phụ thường gặp khác của LINZESS ở những người mắc IBS-C và CIC bao gồm:

- chướng khí
- đau vùng dạ dày (bụng)
- sưng, hoặc cảm giác đầy hoặc áp lực ở bụng (chướng)

Hãy gọi cho bác sĩ của quý vị hoặc đến phòng cấp cứu của bệnh viện gần nhất ngay lập tức, nếu quý vị bị đau vùng dạ dày (bụng) một cách bất thường hoặc nghiêm trọng, đặc biệt nếu quý vị còn đại tiện ra phân đỏ tươi, có máu hoặc phân đen trông giống như hắc ín.

Đây không phải là tất cả tác dụng phụ có thể có của LINZESS.

Hãy gọi cho bác sĩ của quý vị để được tư vấn y tế về các tác dụng phụ. Quý vị có thể báo cáo tác dụng phụ cho FDA theo số 1-800-FDA-1088.

Tôi nên bảo quản LINZESS như thế nào?

- Bảo quản LINZESS ở nhiệt độ phòng từ 68°F đến 77°F (từ 20°C đến 25°C).
- Bảo quản LINZESS trong chai đựng.
- Chai LINZESS có chứa một gói hút ẩm để giúp giữ cho thuốc khô (bảo vệ thuốc khỏi hơi ẩm). Không lấy gói hút ẩm ra khỏi chai.
- Đóng chặt nắp chai LINZESS và để ở nơi khô ráo.

ĐỂ LINZESS và tất cả các loại thuốc khác xa tầm với của trẻ em.

Thông tin chung về cách sử dụng LINZESS an toàn và hiệu quả.

Các loại thuốc đôi khi sẽ được kê toa cho các mục đích khác với những mục đích được liệt kê trong tờ rơi Hướng dẫn Dùng thuốc này. Không dùng LINZESS để điều trị một tình trạng mà thuốc này không được kê toa để điều trị. Không cho người khác dùng LINZESS, ngay cả khi họ có cùng triệu chứng với quý vị. Thuốc này có thể gây hại cho trẻ.

Quý vị có thể hỏi dược sĩ hoặc nhà bác sĩ để biết thông tin về LINZESS được soạn cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe.

Các thành phần có trong LINZESS là gì?

Thành phần hoạt tính: linaclotide

Các thành phần không hoạt tính cho viên nang 145 mcg và 290 mcg: canxi clorua dihydrate, hypromellose, L-leucine và cellulose vi tinh thể. Vỏ viên nang: gelatin và titanium dioxide.

Các thành phần không hoạt tính cho viên nang 72 mcg: canxi clorua dihydrat, L-histidin, cellulose tinh thể vi mô, polyvinyl alcohol và bột talc. Vỏ viên nang: gelatin và titanium dioxide.

LINZESS® là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Tiếp thị bởi: AbbVie, Inc. North Chicago, IL 60064 và Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Boston, MA 02110

© 2023 AbbVie và Ironwood Pharmaceuticals, Inc. Bảo lưu mọi quyền.

Để biết thêm thông tin, hãy truy cập www.LINZESS.com hoặc gọi số 1-800-678-1605.

Hướng dẫn Dùng thuốc này đã được phê duyệt bởi Cục Quản Lý Thực Phẩm và Dược Phẩm Hoa Kỳ Sửa đổi: 6/2023

V4.0MG1201

LAB-9523 TIẾNG ANH BẢN CHÍNH

LAB-11919 TIẾNG VIỆT BẢN CHÍNH

