

核准日期:

修订日期:

利那洛肽胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

警告:儿科患者重度脱水风险

本品禁用于 6 岁以下儿童;非临床研究显示,在新生小鼠中利那洛肽引起脱水导致的死亡。6 岁~18 岁以下儿科患者应避免使用本品。目前尚未确定本品在 18 岁以下儿科患者中的安全性和疗效(见【禁忌】、【注意事项】、【儿童用药】)。

【药品名称】

通用名称:利那洛肽胶囊

商品名称:令泽舒®(Linzess®)

英文名称:Linaclotide Capsules

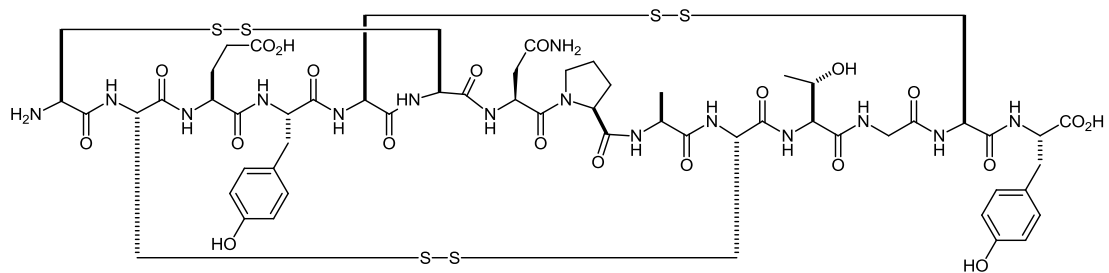
汉语拼音:Linaluotai Jiaonang

【成份】

本品活性成份为利那洛肽。

化学名称:L-半胱氨酸-L-半胱氨酸-L-谷氨酰胺-L-酪氨酸-L-半胱氨酸-L-半胱氨酸-L-门冬酰胺-L-脯氨酸-L-丙氨酸-L-半胱氨酸-L-苏氨酸-甘氨酸-L-半胱氨酸-L-酪氨酸环(1-6),(2-10),(5-13)-三(二硫键)

化学结构式:



分子式: $C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$

分子量: 1526.8

【性状】

本品囊体为白色或类白色,囊帽为橙色,囊帽上印有灰色“290”字样,内容为白色或类白色微丸。

【适应症】

治疗成人便秘型肠易激综合征(IBS-C)。

【规格】

290 μ g

【用法用量】

成人

推荐每日 1 粒(含 290 μ g 利那洛肽),至少首餐前 30 分钟服用。

医生应定期评估患者是否需要继续治疗。利那洛肽的疗效经过了为期最长 6 个月的双盲、安慰剂对照研究验证。治疗 4 周后如果症状未改善,应重新检查患者,并重新评估继续治疗的风险。

【不良反应】

安全性特性总结

在对照临床试验中有1,166例IBS-C患者口服了利那洛肽治疗。其中892例患者接受的是推荐剂量290 μ g，每日一次。临床研发计划中的总暴露量超过1,500患者-年。与利那洛肽治疗相关的最常见不良反应是腹泻，大多为轻度至中度，大约在20%的患者中发生。在罕见的严重病例中，其可能会导致脱水、低钾血症、低血碳酸氢盐水平、头晕和体位性低血压。

其他常见不良反应(>1%)包括腹痛、腹胀和肠胃胀气。

不良反应总结

推荐剂量下(290 μ g，每日一次)，在对照临床试验中观察到下列不良反应。

发生频率定义为：十分常见($\geq 1/10$)、常见($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、偶见($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕见($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、十分罕见($< 1/10,000$)和未知(根据现有数据无法评估发生频率)。

传染与感染

常见：病毒性胃肠炎

代谢疾病和营养不良

偶见：低钾血症、脱水和食欲减退

神经系统疾病

常见：头晕、头痛

血管病

偶见：体位性低血压

胃肠道疾病

十分常见：腹泻

常见：腹痛、腹胀、肠胃胀气

偶见：大便失禁、排便急迫

皮肤和皮下组织疾病

未知：皮疹

检查

罕见：低血碳酸氢盐水平

特定不良反应说明

腹泻是利那洛肽最常见的不良反应，与活性成份的药理学作用一致。临床研究显示，利那洛肽治疗组约20%患者出现腹泻，而安慰剂组为3%。

观察到的腹泻病例大多为轻度(43%)至中度(47%)；2%治疗患者发生重度腹泻。约50%的腹泻在治疗第一周内出现。持续治疗中大约三分之一的腹泻患者在7日内缓解。有约一半腹泻患者(80名)经历持续腹泻的时间长于28天(占所有接受利那洛肽治疗患者的9.9%)。有5%患者因腹泻中止治疗。患者的腹泻症状在中止治疗后数天内减轻。

与临床研究纳入的总体IBS-C人群相比，腹泻在老年患者(>65岁)、高血压或糖尿病患者或同时接受质子泵抑制剂治疗的患者中更常见。

上市后经验

便血、直肠出血、恶心、以及过敏反应、风疹或荨麻疹。

鉴于这些反应是由不确定数量的使用者自发报告，因此不能总是对其发生率进行准确地评估或是与药物暴露量建立明确的因果关系。

【禁忌】

对利那洛肽或任何辅料过敏者禁用。

已知或疑似患有机械性胃肠道梗阻的患者禁用。

6岁以下儿童禁用。

【注意事项】

1、使用利那洛肽前应排除器质性疾病。尚未在慢性炎症性肠病(如克罗恩病或溃疡性结肠炎)患者中研究利那洛肽。因此，不建议上述患者使用利那洛肽。

2、腹泻：

应提醒患者，治疗期间可能发生腹泻。应告知患者，在利那洛肽治疗期间如果发生重度或持续腹泻(见【不良反应】)，则必须就医。

如果发生持续(如超过1周)或重度腹泻，应考虑暂停利那洛肽直至腹泻缓解，并且应就医。有水或电解质紊乱倾向的患者以及对水或电解质紊乱耐受性差的患者(如老年人、心血管疾病患者、糖尿病和高血压)慎用。对于上述情况，应考虑检查电解质，还可能需检查酸碱平衡。

如果合并服用质子泵抑制剂、泻药或非甾体抗炎药(NSAID类药物)，腹泻风险可能增加。

3、儿科患者重度脱水风险：

6岁以下儿童禁用，由于6岁以下儿童鸟苷酸环化酶C(GC-C)在小肠中表达增加，因此可能比年长儿童和成人更易发生腹泻和潜在严重后果(见【药理毒理】)。

不建议6岁~18岁以下儿科患者使用利那洛肽，因为尚未在该年龄组中进行研究。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

动物研究显示，仅在发生母体毒性时以及利那洛肽剂量远高于人体最大推荐用药剂量时，才对胚胎产生不良作用。动物实验研究未得出有关对生殖毒性的直接或间接损害作用的结论(见【药理毒理】)。利那洛肽在孕妇中使用数据有限。因此，不建议在妊娠期间使用。

哺乳期妇女

利那洛肽全身暴露量十分低，因此不太可能分泌至乳汁中，但尚未进行相应的研究。预期治疗剂量对母乳喂养的婴儿/幼儿无影响，但不建议哺乳期间服用利那洛肽。

生育力

动物实验研究已证明，对雄性或雌性生育力无影响(见【药理毒理】)。

【儿童用药】

本品禁止用于6岁以下儿童。尚无利那洛肽在18岁以下儿科人群中使用的安全性和疗效数据。不建议6岁~18岁以下儿科患者使用(见【注意事项】)。

【老年用药】

老年患者的数据有限，腹泻在≥65岁患者中比在年轻患者中更为常见(见【不良反应】)。由于腹泻及相关的水电解质紊乱风险较高，老年患者慎用，应定期评估治疗的风险-获益比。

【药物相互作用】

尚未实施体内药物相互作用研究。

推荐剂量下，在血浆中几乎检测不到利那洛肽浓度。体外研究显示，利那

洛肽不是细胞色素P450酶系统的底物和抑制剂/诱导剂，与一系列常见的外排性和摄取性转运蛋白无相互作用(见【药代动力学】)。

一项食物相互作用临床研究显示，餐后或空腹时用药在血浆中均未检测到利那洛肽。与空腹状态下服用利那洛肽相比，餐后服用利那洛肽后大便较频繁且更稀松，胃肠道不良反应更常见(见【临床试验】)。应在餐前30分钟服用胶囊(见【用法用量】)。

如果合并服用质子泵抑制剂、泻药或非甾体抗炎药(NSAID 类药物)，腹泻风险可能增加。

发生重度或持续腹泻时，可能会影响其他口服药物的吸收。与治疗窗窄的口服药物(如左甲状腺素)合用时需谨慎，因为胃肠道吸收下降，可能会降低药物疗效。口服避孕药的疗效可能会降低；建议使用其他避孕方法，以防止口服避孕药可能失效。

【药物过量】

药物过量可能会增强本品已知的药效学作用，产生药物过量症状，尤其是腹泻。在健康志愿者中实施的一项单剂量2.897mg(高达10倍推荐治疗剂量)研究显示，受试者的安全性特征与总人群一致，腹泻是最常见的不良反应。

如果发生用药过量，应进行对症治疗。需要时，应根据患者个体差异采取相应的支持疗法。

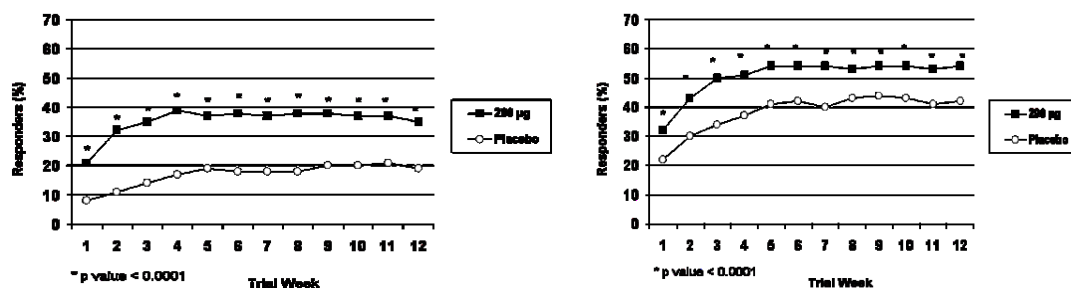
【临床试验】

利那洛肽的疗效经两项在北美进行的随机、双盲、安慰剂对照、3期IBS-C患者临床试验验证。研究1中，802例患者接受利那洛肽或安慰剂(290 μ g，每日一次)治疗长达26周。研究2中，800例患者接受290 μ g利那洛肽或安慰剂治疗长达12周，之后重新随机分配再额外接受4周治疗。治疗前两周基线期期间，患者的腹痛评分平均为5.6(0~10量表)、腹胀评分平均为6.6(0~10量表)、每周自发排便(SBM)1.8次、无腹痛日平均占2.2%。3期临床试验中(研究1和2)纳入的患者群体具有以下特征：平均年龄43.9岁[范围：18~87岁；5.3% \geq 65岁]，90.1%为女性。所有患者均符合IBS-C罗马II诊断标准。两周基线期期间，要求受试者按照数字疼痛强度量表(0~10分)腹痛评分平均 \geq 3(该标准对应中度至重度IBS人群)，每周完全自发排便(CSBM) $<$ 3次并且SBM \leq 5次。

两项临床试验的复合终点是12周后IBS症状缓解程度的有效率，以及12周后腹痛/腹部不适的有效率。IBS症状缓解程度有效者是指在12周治疗期间至少50%的治疗周内(至少6周)IBS症状大幅或完全改善的患者(按照1~7级量表，评分 \leq 2)。腹部疼痛/不适有效者是指患者在治疗期间至少50%治疗周内感觉至少缓解30%的患者。治疗12周后，研究1显示，利那洛肽治疗组39%患者为IBS症状缓解程度有效者($p<0.0001$)，而安慰剂组为17%。利那洛肽治疗组54%患者为腹部疼痛/不适有效者($p<0.0001$)，而安慰剂组为39%。研究2显示，利那洛肽治疗组37%患者为IBS症状缓解程度有效者($p<0.0001$)，而安慰剂组为19%，利那洛肽治疗组55%患者为腹部疼痛/不适有效者($p=0.0002$)，而安慰剂组为42%。两项研究(研究1和2)均显示，症状在治疗一周后初步改善，并且改善作用持续整个治疗期(图1和2)。

图1 IBS-C症状缓解程度有效者

图2 腹部疼痛/不适有效者



汇总的3期疗效临床研究(研究1和2)。OC 汇总的3期疗效临床研究(研究1和2)。
方法(ITT人群)。 OC方法(ITT人群)。

与安慰剂组患者相比，利那洛肽治疗组患者获得改善的其他 IBS-C 体征和症状($p < 0.0001$)，如表 1 所示。上述体征和症状在治疗一周后达到改善，并且改善作用持续整个治疗期。

表 1: 汇总的 3 期疗效临床研究治疗后的前 12 周内利那洛肽对 IBS-C 症状的作用(研究 1 和 2)

最重要的次要终点	安慰剂 (N=797)			利那洛肽 (N=805)			按照 LS 方法计算的 平均差异
	基线 平均值	12 周 平均值	相对基 线变化 平均值	基线 平均值	12 周 平均 值	相对基 线变化 平均值	
腹胀(采用 11 级 数字强度量表)	6.5	5.4	-1.0	6.7	4.6	-1.9	-0.9*
CSBM/周	0.2	1.0	0.7	0.2	2.5	2.2	1.6*
大便性状(BSFS)	2.3	3.0	0.6	2.3	4.4	2.0	1.4*
排便用力引起的 疼痛(采用 5 级顺 序量表)	3.5	2.8	-0.6	3.6	2.2	-1.3	-0.6*

* $p < 0.0001$ ，利那洛肽 vs. 安慰剂。LS: 最小二乘法

CSBM: 完全自发排便且有排尽感

BSFS: Bristol 粪便量表

26 周治疗之后，研究 1 显示，利那洛肽治疗组 37% 患者为 IBS 症状缓解程度有效者($p < 0.0001$)，而安慰剂组为 17%。利那洛肽治疗组 54% 患者为腹部疼痛/不适有效者($p < 0.0001$)，而安慰剂组为 36%。

研究 2 中额外 4 周的随机撤药阶段内，利那洛肽 12 周治疗组患者重新随机分配接受安慰剂或继续接受相同剂量的利那洛肽治疗。在重新随机分配接受安慰剂的患者中，CSBM 频率在 1 周内恢复至基线水平，与基线相比未恶化。继续利那洛肽治疗的患者在额外的 4 周内仍对治疗具有反应。安慰剂组患者接受利那洛肽治疗后 CSBM 频率增加水平与在治疗期间服用利那洛肽的患者的结果相似。

在中国、澳大利亚、新西兰、美国、加拿大进行了一项国际多中心临床试验(研究 3)，入选了 839 例 IBS-C 患者，其中包括 659 例中国患者。患者服用利那洛肽或安慰剂(290µg 每日一次)治疗 12 周。研究 3 显示，与安慰剂组相比，

利那洛肽治疗组主要疗效指标（12周腹痛/腹部不适有效者和12周IBS症状缓解程度有效者）显著改善。

【药理毒理】

药理作用

利那洛肽是一种鸟苷酸环化酶C（GC-C）激动剂，具有内脏镇痛作用和促分泌作用。利那洛肽是一种含有14个氨基酸的合成肽类结构，与内源性鸟苷肽家族相关。

利那洛肽及其活性代谢产物都可与小肠上皮管腔表面的GC-C受体结合。GC-C活化可使细胞内外环鸟苷酸（cGMP）浓度升高。细胞外cGMP通过降低疼痛神经纤维的活性，从而减轻模型动物的内脏疼痛。通过激活CFTR（囊性纤维化跨膜传导调节因子），细胞内cGMP可增加小肠腔内氯化物和碳酸氢盐的分泌量，最终使小肠液分泌增多和结肠转运速度增快。

毒理研究

遗传毒性

利那洛肽 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验结果均为阴性。

生殖毒性

利那洛肽给药剂量达 100mg/kg/日，对雌雄大鼠生育力或生殖功能未见影响。在大鼠、兔、小鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，利那洛肽给药剂量分别达 100mg/kg/日、40mg/kg/日、5mg/kg/日未见母体毒性和胚胎-胎仔发育毒性。当给药剂量达 40mg/kg/日，妊娠小鼠可产生重度母体毒性，包括死亡、妊娠子宫和胎仔重量减少，以及对胎仔形态产生影响。在大鼠围产期发育毒性试验中，利那洛肽给药剂量达 100mg/kg/日，未见发育异常或对子代成长、学习和记忆、或生育能力未见影响。

按体重 60kg 计算，人体最大推荐用药剂量约为 0.005 mg/kg/日。利那洛肽在动物体内全身暴露量有限（在最高剂量水平下，大鼠、家兔和小鼠的 AUC = 40、640 和 25 ng•hr/mL），而在人体血浆中未检测到利那洛肽及其活性代谢产物。因此，在评价相对暴露量时，不宜直接比较动物和人体剂量。

致癌性

在小鼠和大鼠2年致癌性试验中，小鼠给药剂量达6mg/kg/日，大鼠给药剂量达3.5mg/kg/日，利那洛肽未见致癌性。

其他毒性

利那洛肽日给药剂量达 0.01mg/kg/日，可导致新生小鼠死亡。原因与 GC-C 激动剂引起大量体液进入肠腔，导致新生小鼠严重脱水有关。利那洛肽给药后，对新生小鼠皮下注射补液可阻止发生死亡。进一步的幼年动物研究显示，利那洛肽耐受性与动物年龄有关，随着年龄增长对其耐受性增强。利那洛肽在成年小鼠、大鼠、家兔和猴中给药剂量达 5mg/kg/日未见动物死亡。

【药代动力学】

吸收

口服治疗剂量后，在血浆中检测到极少量利那洛肽，因此无法计算标准药代动力学参数。

单次口服利那洛肽966μg剂量和多次口服290μg剂量后，在血浆中未检测到利那洛肽及其活性代谢产物(去酪氨酸)。18名受试者连续7天口服利那洛肽290μg /天剂量后第8天口服2.897mg剂量，仅在2名受试者中检测到利那洛肽，且浓度刚好高于定量限0.000002mg/ml(浓度范围为0.00000212~

0.000000735mg/ml)。两项关键性3期研究中，162例患者口服利那洛肽每日一次，在起始剂量给药后大约2小时仅在2例患者中检测到利那洛肽(浓度范围为0.000000241mg/ml~0.000000239mg/ml)，治疗4周后在所有患者中均未检测到利那洛肽。162例患者中，所有时间点均未检出活性代谢产物。

分布

在利那洛肽治疗剂量下极少可检测到可测血浆浓度，因此未实施药物分布研究。可假设利那洛肽全身分布量可忽略不计或无全身分布。

代谢

利那洛肽在胃肠道中局部代谢为主要活性代谢产物(去酪氨酸)。利那洛肽及其活性代谢产物(去酪氨酸)在胃肠道中经酶降解为小分子肽，之后经蛋白质水解酶降解成天然氨基酸。

已在体外研究中研究利那洛肽及其主要活性代谢产物对人外排性转运蛋白BCRP、MRP2、MRP3、MRP4 和人摄取性转运蛋白 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、PEPT1、OCTN1 的潜在抑制作用。在具有临床意义的浓度下，肽对常见的外排性和摄取性转运蛋白均无抑制作用。

另外，还实施体外研究，研究利那洛肽及代谢产物是否对常见肠酶(CYP2C9和 CYP3A4)和肝酶(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4)具有抑制作用或对肝酶(CYP1A2、2B6 和 3A4/5)具有诱导作用。上述研究结果证明，利那洛肽及代谢产物去酪氨酸对细胞色素 P450 酶系统无抑制作用和诱导作用。

清除

18名健康受试者连续7天口服290μg /天继而第8天口服2.897mg后，粪便中可发现约3%~5%剂量的活性代谢产物去酪氨酸。

特殊年龄和不同性别患者的药代动力学

尚未研究年龄和性别对利那洛肽药代动力学特征的影响。

肾功能不全

尚未在肾功能不全患者中研究利那洛肽。利那洛肽几乎不吸收，在胃肠道中代谢。因此，预计肾功能不全不会影响母体药物及其代谢产物的清除率。

肝功能不全

尚未在肝功能不全患者中研究利那洛肽。利那洛肽几乎不吸收，在胃肠道中代谢。因此，预计肝功能不全不会影响利那洛肽及其代谢产物的代谢或清除率。

【贮藏】

不超过 25℃，在原始包装中密闭保存。原始包装中有一个或多个干燥剂包，请在原始包装内保留干燥剂包。

【包装】

白色高密度聚乙烯(HDPE)瓶包装，带儿童安全盖。

7 粒/瓶；10 粒/瓶；28 粒/瓶；60 粒/瓶。

【有效期】

36 个月。

一旦开封，请在 18 周内使用完毕。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20170086。

【批准文号】

【生产企业】

持证商名称: Ironwood Pharmaceuticals GmbH

持证商地址: Weingartenstrasse 11, 8803 Rüschlikon, Switzerland

生产厂名称: Almac Pharma Services Limited

生产地址: Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, County Armagh, BT63

5UA, United Kingdom

国内联系地址: 江苏省无锡市新区黄山路 2 号

邮政编码: 214028

质量投诉电话: 400 828 1755; 800 828 1755

产品信息免费咨询电话: 400 820 8116, 800 820 8116