



COMPOSITION

Linzela® 72 capsule: Each capsule contains 0.09% Linaclotide pellets equivalent to Linaclotide INN 72 mcg.

DESCRIPTION

Linaclotide is an orally administered, peptide agonist of guanylate cyclase 2C used for the treatment of irritable bowel syndrome. Chemically, it is a heterodetic cyclic peptide and consists of fourteen amino acids.

PHARMACODYNAMICS

Taking Linaclotide immediately after the high fat breakfast resulted in looser stools and a higher stool frequency compared with taking it in the fasted state. In clinical trials, Linaclotide was administered on an empty stomach, at least 30 minutes before breakfast.

PHARMACOKINETICS

Linzela® (Linaclotide) is minimally absorbed with negligible systemic availability following oral administration. Concentrations of **Linzela®** (Linaclotide) and its active metabolite in plasma are below the limit of quantitation after oral doses of 145 mcg or 290 mcg were administered. Therefore, standard pharmacokinetic parameters such as area under the curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), and half-life (t_{1/2}) cannot be calculated.

Given that Linaclotide plasma concentrations following recommended oral doses are not measurable, Linaclotide is not expected to be distributed to tissues to any clinically relevant extent.

Linaclotide is metabolized within the gastrointestinal tract to its principal, active metabolite by loss of the terminal tyrosine moiety. Both Linaclotide and the metabolite are proteolytically degraded within the intestinal lumen to smaller peptides and naturally occurring amino acids.

Active peptide recovery in the stool samples of fed and fasted healthy subjects following administration of Linaclotide 290 mcg once daily for seven days averaged about 5% (fasted) and about 3% (fed) and all of it as the active metabolite.

INDICATIONS

Linzela® is a guanylate cyclase-C agonist indicated in adults for the treatment of:

- Irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C)
- Chronic idiopathic constipation (CIC)

DOSAGE & ADMINISTRATION

Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C): The recommended dosage of **Linzela®** is 290 mcg (4 capsules) orally once daily.

Chronic Idiopathic Constipation (CIC): The recommended dosage of **Linzela®** is 145 mcg (2 capsules) orally once daily. A dosage of 72 mcg (1 capsule) once daily may be used based on individual presentation or tolerability.

CONTRAINDICATIONS

Linzela® is contraindicated in:

- Patients less than 6 years of age due to the risk of serious dehydration
- Patients with known or suspected mechanical gastrointestinal obstruction

ADVERSE REACTION

• Diarrhea • Abdominal pain • Flatulence • URI • Headache • Viral gastroenteritis • Sinusitis • Abdominal distension • Severe diarrhea • Dyspepsia • Fecal incontinence • GERD • Vomiting • Fatigue

PRECAUTIONS & WARNINGS

Risk of Serious Dehydration in Pediatric Patients: **Linzela®** is contraindicated in patients less than 6 years of age. The safety and

effectiveness of **Linzela®** in patients less than 18 years of age have not been established. In neonatal mice (human age equivalent of approximately 0 to 28 days), **Linzela®** increased fluid secretion as a consequence of GC-C agonism resulting in mortality within the first 24 hours due to dehydration. Due to increased intestinal expression of GC-C, patients less than 6 years of age may be more likely than patients 6 years of age and older to develop severe diarrhea and its potentially serious consequences.

Avoid use of **Linzela®** in pediatric patients 6 years to less than 18 years of age. Although there were no deaths in older juvenile mice, given the deaths in young juvenile mice and the lack of clinical safety and efficacy data in pediatric patients, avoid the use of **Linzela®** in pediatric patients 6 years to less than 18 years of age.

Diarrhea: It was the most common adverse reaction of Linaclotide-treated patients in the pooled IBS-C and CIC double-blind placebo-controlled trials. The incidence of diarrhea was similar between the IBS-C and CIC populations. Severe diarrhea was reported in 2% of 145 mcg and 290 mcg Linaclotide-treated patients, and in <1% of 72 mcg Linaclotide-treated CIC patients.

In post-marketing experience, severe diarrhea associated with dizziness, syncope, hypotension and electrolyte abnormalities (hypokalemia and hyponatremia) requiring hospitalization or intravenous fluid administration have been reported in patients treated with Linaclotide. If severe diarrhea occurs, suspend dosing and rehydrate the patient.

OVERDOSAGE

Single **Linzela®** doses of 2897 mcg were administered to 22 healthy subjects; the safety profile in these subjects was consistent with that in the overall **Linzela®**-treated population, with diarrhea being the most commonly reported adverse reaction.

DRUG INTERACTIONS

No drug-drug interaction studies have been conducted with **Linzela®**. Systemic exposures of drug and active metabolite are negligible following oral administration.

Linzela® does not interact with the cytochrome P450 enzyme system based on the results of in vitro studies. In addition, **Linzela®** does not interact with common efflux and uptake transporters (including the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp)). Based on these in vitro data no drug-drug interactions through modulation of CYP enzymes or common transporters are anticipated.

SIDE EFFECTS

• Diarrhea • Stomach/Abdominal Pain or Discomfort • Gas • Bloating • Heartburn • Vomiting • Headache • Cold Symptoms Such As Stuffy Nose • Sneezing, Or Sinus Pain • Swelling, or A Feeling of Fullness or Pressure in Abdomen (Distention)

PREGNANCY & LACTATION

Use in Pregnancy: Pregnancy Category C. **Linzela®** should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Use in Lactation: Unknown whether distributed in breast milk; however, **Linzela®** and its active metabolite are not measurable in plasma following administration of the recommended clinical doses.

STORAGE

Store between 2° -8° C. & frost free place. Keep away from light. Keep out of the reach of children.

COMMERCIAL PACK

Linzela® 72 capsule: Each box containing 2 x 10's Capsules in Alu-Alu blister strip.



Manufactured by:
Nuvista Pharma Limited
48 Tongi Industrial area, Gazipur, Bangladesh
A subsidiary of Beximco Pharmaceuticals Ltd.



উপাদান

লিনজেলা[®] ৭২ ক্যাপসুলঃ প্রতিটি ক্যাপসুলে রয়েছে ০.০৯% লিনাক্রোটাইড পিলেটস যা লিনাক্রোটাইড আইএনএন ৭২ মাইক্রোগ্রামের সমতুল্য।

বর্ণনা

লিনাক্রোটাইড মৌখিকভাবে সেবনীয়, গুয়ানাইলেট সাইক্লোজ ২সি এর পেপটাইড এগোনিস্ট যা জ্বালাময়ী অস্ত্রের লক্ষণসমূহের চিকিৎসায় ব্যবহার করা হয়।

ফার্মাকোডিনামিক্স

উচ্চ চর্বিযুক্ত সন্ধ্যার নাস্তা খাওয়ার পরে লিনাক্রোটাইড খেলে খালি পেটে খাওয়ার তুলনায় নরম মল এবং মল ত্যাগের প্রবণতা বেড়ে যায়। লিনাক্রোটাইড খাওয়ার ৩০ মিনিট পূর্বে খালি পেটে সেবনীয়।

ফার্মাকোকাইনেটিক্স

মৌখিকভাবে সেবনের পরে লিনজেলা[®] (লিনাক্রোটাইড) খুব অল্প মাত্রায় শোষিত হয়। মৌখিকভাবে ১৪৫ মাইক্রোগ্রাম বা ২৯০ মাইক্রোগ্রাম খাওয়ার পরে রক্তরসে লিনজেলা[®] (লিনাক্রোটাইড) ঘনত্ব এবং এর সক্রিয় উপাদানের পরিমাণ মাত্রার নিচে থাকে। অতএব, সাধারণ ফার্মাকোকাইনেটিক্স প্যারামিটার যেমন এরিয়া আন্ডার দি কার্ভ (এইউসি), ম্যাক্সিমাম কনসেন্ট্রেশন (সি ম্যাক্স), এবং হাফ-লাইফ (টি হাফ) পরিমাপ করা যায় না।

মুখে খাবার অনুমোদিত মাত্রায় লিনজেলা[®] (লিনাক্রোটাইড) রক্তরসে ঘনত্ব পরিমাপযোগ্য নয়, ক্লিনিক্যালি লিনাক্রোটাইড কোষে সর্বদা হয় না।

লিনজেলা[®] (লিনাক্রোটাইড) পরিপাকতন্ত্রের মধ্যে টার্মিনাল টাইরোসিন মোইটির মাধ্যমে বিপাক হয়ে এর প্রধান এবং সক্রিয় উপাদানে পরিণত হয়। লিনজেলা[®] (লিনাক্রোটাইড) এবং এর মেটাবোলাইট উভয়ই অস্ত্রের লুমেনের মধ্যে ছোট্ট পেপটাইড এবং প্রাকৃতিক অ্যামিনো অ্যাসিডে পরিণত হয়।

সাত দিন ধরে প্রতিদিন একবার লিনজেলা[®] (লিনাক্রোটাইড) ২৯০ মাইক্রোগ্রাম খাওয়ানোর পরে ভরা পেটে এবং খালি পেটে মল নমুনায় সক্রিয় পেপটাইড পুনরুদ্ধার গড়ে প্রায় ৫% (খালি পেটে) এবং প্রায় ৩% (ভরা পেটে) এবং সমস্ত সক্রিয় মেটাবোলাইট হিসাবে দেখা যায়।

নির্দেশনা

লিনজেলা[®] গুয়ানাইলেট সাইক্লোজ-সি এগোনিস্ট যা প্রাপ্ত বয়স্কদের নিম্নলিখিত চিকিৎসায় নির্দেশিত:

- কোষ্ঠকাঠিন্য সহ ইরিরিটেবল বাওয়েল সিনড্রোম (আইবিএস-সি)
- ক্রনিক ইডিয়োপ্যাথিক কলটিপেশন (সিআইসি)

মাত্রা ও প্রয়োগবিধি

কোষ্ঠকাঠিন্য সহ ইরিরিটেবল বাওয়েল সিনড্রোম (আইবিএস-সি): লিনজেলা[®] ২৯০ মাইক্রোগ্রাম (৪টি ক্যাপসুল) মৌখিকভাবে দিনে একবার। ক্রনিক ইডিয়োপ্যাথিক কলটিপেশন (সিআইসি): লিনজেলা[®] ১৪৫ মাইক্রোগ্রাম (২টি ক্যাপসুল) মৌখিকভাবে দিনে একবার। রোগীর অবস্থা এবং সহনশীলতার উপর ভিত্তি করে ৭২ মাইক্রোগ্রাম (১টি ক্যাপসুল) দিনে একবার ব্যবহার করা যেতে পারে।

প্রতিনির্দেশনা

লিনজেলা[®] নিম্নলিখিত ক্ষেত্রে প্রতিনির্দেশিতঃ

- ৬ বছরের কম বয়স্কদের ক্ষেত্রে মারাত্মক পানিশূন্যতার ঝুঁকি থাকলে
- যাদের সন্দেহজনক যান্ত্রিক পরিপাকতন্ত্রের বাঁধা আছে

প্রতিকূল প্রতিক্রিয়া

- ডায়রিয়া • পেটে ব্যথা • পেট ফাঁপা • ইউআরআই • মাথা ব্যথা • ভাইরাল গ্যাস্ট্রোএন্টারাইটিস • সাইনোসাইটিস • পেটে স্ফীতি • মারাত্মক ডায়রিয়া • ডিসপেসিয়া • মলত্যাগের অনিয়ম • জিইআরডি • বমি করা • ক্লান্তি

পূর্বসতর্কতা

বাচ্চাদের মধ্যে মারাত্মক পানিশূন্যতার ঝুঁকিঃ লিনজেলা[®] ৬ বছরের নিচে প্রতিনির্দেশিত। ১৮ বছরের নিচে লিবজেলা[®] এর সুরক্ষা এবং কার্যকারিতা প্রতিষ্ঠিত নয়। বাচ্চা ইঁদুরে

(মানুষের বয়স প্রায় ০ থেকে ২৮ দিনের সমান) লিনজেলা[®] জিসি-সি এগোনিজমের জন্য ত্বরান্বিত বৃদ্ধি করে যার ফলে পানিশূন্যতার কারণে প্রথম ২৪ ঘণ্টার মধ্যে মৃত্যু হয়। জিসি-সি-এর অস্ত্রের বহিঃপ্রকাশের কারণে, ৬ বছরের কম বয়সী রোগীদের ৬ বছরের বা তার বেশি বয়সী রোগীদের তুলনায় মারাত্মক ডায়রিয়া হওয়ার সম্ভাবনা বেশি এবং এর পরিণতি গুরুতর হতে পারে।

৬ বছর থেকে ১৮ বছরের কম বয়সীদের মধ্যে লিনজেলা[®] ব্যবহার করা এড়িয়ে চলুন। যদিও অল্প বয়স্ক ইঁদুরগুলিতে কোনও মৃত্যুর ঘটনা ঘটেনি, অল্প বয়স্ক ইঁদুরগুলিতে মৃত্যু এবং শিশু রোগীদের ক্লিনিক্যাল সুরক্ষা এবং কার্যকারিতার তথ্যের অভাবের কারণে, ৬ বছর থেকে ১৮ বছরের কম বয়সী বাচ্চাদের ক্ষেত্রে লিনজেলা[®] ব্যবহার এড়ানো উচিত।

ডায়রিয়াঃ পরীক্ষার সময় লিনাক্রোটাইড দ্বারা চিকিৎসা করা রোগীদের সবচেয়ে সাধারণ বিরূপ প্রতিক্রিয়া ছিল। আইবিএস-সি এবং সিআইসি রোগীদের মধ্যে ডায়রিয়ার ঘটনা একই রকম ছিল। ১৪৫ মাইক্রোগ্রাম এবং ২৯০ মাইক্রোগ্রাম লিনাক্রোটাইড-চিকিৎসিত রোগীদের মধ্যে ২% এবং ৭২ মাইক্রোগ্রাম লিনাক্রোটাইড-চিকিৎসায় সিআইসি রোগীদের ১% মধ্যে গুরুতর ডায়রিয়ার খবর পাওয়া গেছে। পোস্ট মার্কেটিং অভিজ্ঞতায়, মাথা ঘোরানো, জ্ঞান হারানো, নিদ্ৰা রক্তচাপ এবং ইলেক্ট্রোলাইট অস্বাভাবিকতার (হাইপোকালেমিয়া এবং হাইপোনাট্রিমিয়া) সাথে জড়িত মারাত্মক ডায়রিয়ার বিষয়টি লিনাক্রোটাইডের সাথে চিকিৎসা করা রোগীদের ক্ষেত্রে দেখা গেছে। গুরুতর ডায়রিয়া দেখা দিলে ওষুধ সেবন স্থগিত করে রোগীকে পুনরায় জলয়োজিত করতে হবে।

ওভারডোজ

২৮৯৭ মাইক্রোগ্রাম লিনজেলা[®] ডোজ ২২ জন স্বাস্থ্যকর মানুষকে খাওয়ানো হয়; এদের সুরক্ষা প্রোফাইল সামগ্রিক লিনজেলা[®] চিকিৎসিত জনসংখ্যার সাথে সামঞ্জস্যপূর্ণ, ডায়রিয়া সবচেয়ে বেশি বিরূপ প্রতিক্রিয়া হিসেবে দেখা যায়।

ঔষধের সাথে প্রতিক্রিয়া

লিনজেলা[®] এর সাথে কোনো ঔষধের প্রতিক্রিয়া নিয়ে গবেষণা করা হয়নি। মুখে খাওয়ার পর ঔষধের সিস্টেমিক এক্সপোজার এবং একটিভ মেটাবোলাইট অতি নগণ্য।

লিনজেলা[®] ইন-ভিট্রো গবেষণায় সাইটোক্রোম পি ৪৫০ এনজাইমের সাথে বিক্রিয়া করে না। এছাড়াও, লিনজেলা[®] সাধারণ প্রবাহ এবং আপটেক ট্রান্সপোর্টারগুলোর সাথে বিক্রিয়া করে না (এক্সপ্লসিভ ট্রান্সপোর্টার পি-গ্লাইকোপ্রোটিন (পি-জিপি) সহ)। এই ইন-ভিট্রো তথ্যের ভিত্তিতে সিওআইপি এনজাইম বা সাধারণ ট্রান্সপোর্টারগুলির সংশোধনের মাধ্যমে কোনও ঔষধের সাথে প্রতিক্রিয়া প্রত্যাশিত নয়।

পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া

- ডায়রিয়া • পেটে ব্যথা বা অস্বস্তি • গ্যাস • পেট ফুলে যাওয়া • বুকজ্বালা পোড়া • বমি করা • মাথা ব্যথা • ঠাণ্ডার লক্ষণগুলি যেমন নাক বন্ধ, হাঁচি বা সাইনাস ব্যথা • ফোলাভাব বা পেটে পূর্ণতা বা চাপ অনুভূতি (বিচ্ছিন্নতা)।

গর্ভাবস্থা এবং স্তন্যদানকালে

গর্ভাবস্থায় ব্যবহারঃ প্রেগন্যান্সি ক্যাটাগরি সি। গর্ভকালীন সময়ে লিনজেলা[®] ব্যবহার করা উচিত যখন সম্ভাব্য সুবিধা ভুগের সম্ভাব্য ঝুঁকির তুলনায় বেশি হয়।

স্তন্যদানকালে ব্যবহারঃ মায়ের দুধে বিতরণ হয় কিনা তা অজানা; যদিও, অনুমোদিত ক্লিনিক্যাল মাত্রায় প্রাথমিকভাবে লিনজেলা[®] এবং এর সক্রিয় উপাদান পরিমাপযোগ্য নয়।

সংরক্ষণ

২°-৮° সে° এর মধ্যে, হিমাঙ্কমুক্ত ও আলোবিহীন স্থানে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

সরবরাহ

লিনজেলা[®] ৭২ প্রতিটি ব্লক অ্যান্ড-অ্যান্ড ব্লক্টার ফ্লিপি ২X১০ টি ক্যাপসুল রয়েছে।



প্রস্তুতকারকঃ

নুভিস্তা ফার্মা লিমিটেড

৪৮, টঙ্গী শিল্প এলাকা, গাজীপুর, বাংলাদেশ

বেঙ্গিমহলা ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড এর একটি সাবসিডিয়ারি প্রতিষ্ঠান