I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeydovio 10 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 10 mg glepaglutiidi (atsetaadina) 0,5 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge värvitu lahus, mille pH on 6,5...7,5 ja osmolaalsus 200...380 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zeydovio on näidustatud lühikese soole sündroomiga täiskasvanute raviks. Patsiendid peavad olema stabiilses seisundis pärast operatsioonile järgnenud soole kohanemisperioodi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada lühikese soole sündroomi ravis kogenud eriarsti järelevalve all.

Ravi Zeydovioga ei tohi alustada enne, kui on põhjust eeldada, et patsient on pärast soole kohanemisperioodi stabiilne ning kui patsiendil on saavutatud optimaalne parenteraalne toitmine vedelike ja toidu manustamisega. Lisaks sellele tuleb enne ravi alustamist teha kogu käärsoole ja seedetrakti ülaosa endoskoopia (või alternatiivne piltuuring), vajaduse korral koos polüüpide eemaldamisega (vt lõik 4.4).

Annustamine

Täiskasvanud

Glepaglutiidi soovitatav annus on 10 mg, mida manustatakse kaks korda nädalas.

Ravitoimet tuleb hinnata 6 kuu pärast. Kui nende 6 kuu järel üldist paranemist ei saavutata, tuleb kaaluda üleminekut alternatiivsele ravile või üldse ravi lõpetamist GLP-2 analoogidega.

Patsientidel, kellel on parenteraalsest toitmisest loobutud, on soovitatav ravi jätkata.

Vahelejäänud annus
Kui annus on vahele jäänud, tuleb Zeydoviot süstida niipea kui võimalik ja manustada järgmine annus eelnevalt kavandatud päeval. Kahte annust ei tohi samal päeval manustada.

Ravi jälgimine
Kliinilisel hindamisel tuleb võtta arvesse ravi individuaalseid eesmärke ja patsiendi eelistusi. Efektiivsust ja ohutust tuleb kõigil patsientidel pidevalt hoolikalt jälgida, järgides kliinilise ravi juhendeid. Ravi ajal glepaglutiidiga tuleb hoolikalt jälgida patsiendi kehakaalu ja toitumust, et tagada sobiv toitumistugi.

Esimese 2 aasta jooksul alates ravi alustamisest ja seejärel vähemalt iga 5 aasta järel tuleb teha järelkontrolliks kolonoskoopia ja seedetrakti ülaosa endoskoopia (või alternatiivne piltuuring) (vt lõik 4.4).

Ravi lõpetamine
Glepaglutiidiga saadud ravi lõpetamisel võivad tekkida vedelike ja elektrolüütide tasakaalu häired. Glepaglutiidiga saadud ravi lõpetavatel patsientidel on soovitatav jälgida vedelike ja elektrolüütide tasakaalu (vt lõik 4.4). Ravi glepaglutiidiga tuleb lõpetada, kui patsiendi üldseisundi paranemist ei saavutata.

Eakad
Üle 65 aasta vanustel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud). Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Nende patsientide ravimisel glepaglutiidiga tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Soole imendumishäire
Ravi ajal glepaglutiidiga enteraalse autonoomia saavutanud patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Glepaglutiidiga ravi alustamise kohta soole imendumishäirega lühikese soole sündroomiga patsientidel on kliinilised andmed piiratud.

Lapsed
Glepaglutiidi ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

Zeydoviot tuleb manustada kaks korda nädalas subkutaanse süstina, jättes annuste vahele 3...4 päeva ja kasutades üheannuselist pen-süstlit.

Zeydoviot tuleb süstida subkutaanselt kõhu või reie piirkonda, kasutades pen-süstlit. Valitud manustamispiirkonnas (reis või kõht) on soovitatav süstekohti vahetada.

Ravimpreparaadi käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

Juhiseid ravimi kasutamise kohta vt kasutusjuhendist pakendi infolehe lõpus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne pahaloomuline kasvaja või selle kahtlus.

Patsiendid, kellel on olnud viimase viie aasta jooksul seedetraktis, sealhulgas maksas ja sapiteedes ning pankreases, pahaloomuline kasvaja.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kolorektaalne neoplaasia
Ravi alustamisel glepaglutiidiga tuleb teha kolonoskoopia koos polüüpide eemaldamisega. Esimese 2 aasta jooksul alates ravi alustamisest üks kord aastas ja seejärel vähemalt iga 5 aasta järel on soovitatav teha kolonoskoopia. Patsiendi iseärasuste ja kaasnevate haiguste põhjal tuleb individuaalselt hinnata sagedama jälgimise vajalikkust. Vt ka lõik 5.1. Polüübi avastamisel on soovitatav järgida kehtivaid polüüpide järelkontrolli juhiseid. Pahaloomulise kasvaja korral tuleb ravi glepaglutiidiga lõpetada (vt lõik 4.3).

Mao ja peensoole neoplaasia
Glükagoonisarnase peptiid-2 (GLP-2) analoogide kliinilistes uuringutes on teatatud mao ja peensoole polüüpide tekkimisest (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav teha esimese 2 aasta jooksul alates ravi alustamisest glepaglutiidiga üks kord aastas ja seejärel vähemalt iga 5 aasta järel seedetrakti ülaosa endoskoopia või muu piltuuring. Polüübi avastamisel tuleb see eemaldada. Seedetrakti pahaloomulise kasvaja korral tuleb ravi glepaglutiidiga lõpetada (vt lõik 4.3).

Soolestenoos ja/või -sulgus
Glepaglutiidi kliinilistes uuringutes on esinenud soolestenoosi ja/või -sulgust (vt lõik 4.8). Soolestenoosi ja/või -sulguse tekkimisel on patsientidel soovitatav ravi glepaglutiidiga ajutiselt lõpetada. Sulgusenähtude kadumisel võib ravi glepaglutiidiga uuesti alustada, kui see on kliiniliselt näidustatud. Korduva soolestenoosi ja/või -sulguse korral tuleb glepaglutiidiga ravi jätkamise vajadust uuesti hinnata.

Sapipõie ja sapiteede haigus
GLP-2 analoogide kliinilistes uuringutes on esinenud koletsüstiiti, kolangiiti (vt lõik 4.8) ja kolelitiaasi. Soovitatav on jälgida maksa ja sapipõie funktsiooni. Kliiniliselt oluliste muutuste täheldamisel on soovitatav sapipõit ja/või sapiteid täiendavalt hinnata, sealhulgas piltuuringuga, ja glepaglutiidiga ravi jätkamise vajadust uuesti hinnata.

Pankrease haigus
Glepaglutiidi kliinilistes uuringutes on esinenud pankreatiiti (vt lõik 4.8). Pankreatiidi korral tuleb glepaglutiidiga ravi jätkamise vajadust uuesti hinnata.

Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired
Vedeliku ülekoormuse või dehüdratsiooni tekkimise vältimiseks on glepaglutiidi kasutavatel patsientidel vaja parenteraalset toitmist hoolikalt kohandada. Kogu ravi ajal tuleb patsiendil hoolikalt jälgida elektrolüütide ja vedeliku tasakaalu, eriti ravi alustamisel ning pärast ravi lõpetamist.

Glepaglutiidi kliinilistes uuringutes on esinenud vedeliku ülekoormust (vt lõik 4.8). Patsiente, eelkõige südamehaigusega (näiteks südamepuudulikkuse ja hüpertensiooniga) patsiente tuleb jälgida vedeliku ülekoormuse suhtes ja soovitada neil äkki tekkinud kaalutõusu, näoturse, hüppeliigeste turse ja/või düspnoe korral arsti poole pöörduda. Kliiniliselt olulise vedeliku ülekoormuse tekkimisel tuleb parenteraalset toitmist kohandada.

Dehüdratsioon
Lühikese soole sündroomiga patsientidel võib tekkida dehüdratsioon, mis võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust. Glepaglutiidi kasutavatel patsientidel tuleb olla parenteraalse toitmise vähendamisel ettevaatlik ning seda ei tohi järsult lõpetada. Pärast parenteraalse toitmise vähendamist tuleb hinnata patsiendi vedelikutasakaalu ja vajaduse korral seda kohandada.

Ravi lõpetamine
Glepaglutiidiga saadud ravi lõpetamisel võivad tekkida vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Glepaglutiidiga saadud ravi lõpetavatel patsientidel on soovitatav jälgida vedelike ja elektrolüütide tasakaalu.

Samaaegsed ravimid
Patsiente, kes kasutavad samaaegselt tiitrimist vajavaid või kitsa terapeutilise indeksiga suukaudseid ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida potentsiaalselt suurenenud imendumise suhtes (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi koostoime uuringuid ei ole tehtud.

Glepaglutiidi farmakodünaamilise toime põhjal võib samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumine suureneda. Soovitatav on suurendada kitsa terapeutilise indeksiga või kliinilist jälgimist vajavate ravimite kliinilist ja/või laboratoorset jälgimist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Glepaglutiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida glepaglutiidi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas glepaglutiid/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Glepaglutiidi või selle metaboliite ei tuvastatud rottide 4-päevaste järglaste veres pärast glepaglutiidi manustamist emasloomadele.

Ettevaatusena on parem vältida Zeydovio kasutamist rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Glepaglutiidi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsete andmed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zeydovio ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed sageduse vähenemise järjekorras on süstekoha reaktsioonid (61%), seedetrakti stoomi tüsistused (32,3%, stoomiga patsientide põhjal), kõhuvalu (30,9%), iiveldus (22%), vedelikupeetus / vedeliku ülekoormus (17,1%), oksendamine (14,6%) ja kõhu puhitumine (12,2%).

Kõrvaltoimete tabel

Kolmes III faasi kliinilises uuringus (kaks platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuringut ja üks avatud ühe rühmaga uuring) glepaglutiidiga seostatud kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis. Neis uuringutes kasutasid 123 lühikese soole sündroomiga patsienti vanuses 18...82 aastat 10 mg glepaglutiidi üks või kaks korda nädalas kuni 4,5 aastat.

Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on määratletud järgmiselt:
väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	**Väga sage**	**Sage**	**Aeg-ajalt**
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus*	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vedelikupeetus / vedeliku ülekoormus*		
Seedetrakti häired	Oksendamine Kõhuvalu Kõhu puhitumine Iiveldus	Soolestenoos ja/või -sulgus* Pankreatiit Kolorektaalne polüüp Maopolüübid Kõhukinnisus	Kaksteistsõrmiksoole polüüp
Maksa ja sapiteede häired		Koletsüstiit	Kolangiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid*		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Seedetrakti stoomi tüsistused*		

* vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus
Kõrvaltoimeid, nagu ülitundlikkus, süstekoha lööve, süstekoha nõgestõbi ja erütematoosne lööve, on esinenud glepaglutiidi kliinilistes uuringutes 9,8%-l patsientidest. Enamik reaktsioone olid kerged, lokaliseerunud ja lühiajalised. Kolm nähtu võisid näidata generaliseerunud ülitundlikkusreaktsiooni glepaglutiidile, kuid ükski neist ei olnud anafülaksia või raske kutaanse kõrvaltoime (SCAR*, severe cutaneous adverse reaction*) tunnustega.

Vedelikupeetus / vedeliku ülekoormus
Vedelikupeetuse või vedeliku ülekoormusega seotud kõrvaltoimeid esines kliinilistes uuringutes 17,1%-l patsientidest. Need reaktsioonid olid muu hulgas perifeerne turse, hüpervoleemia, vedelikupeetus ja generaliseerunud turse.

Soolestenoos ja/või -sulgus
Soolestenoosi ja/või -sulgusega seotud kõrvaltoimeid esines 8,9%-l patsientidest. Nähud olid muu hulgas soolesulgus, soolestenoos, peensoole sulgus ja subiileus.

Süstekoha reaktsioonid
Süstekoha reaktsioone esines 61%-l glepaglutiidi kasutanud patsientidest. Need reaktsioonid olid muu hulgas süstekoha induratsioon, süstekoha verevalum või hematoom, süstekoha erüteem, süstekoha valu, süstekoha paresteesia, süstekoha turse, süstekoha lööve ja süstekoha sügelus. Süstekoha reaktsioonid olid üldjuhul kerged.

Stoomi tüsistused
Stoomi tüsistusi esines 32,3%-l glepaglutiidiga ravitud patsientidest, kellel oli stoom. Ligikaudu 14%-l juhtudest vajas see kirurgilist sekkumist. Kõige sagedamini esinenud stoomikoha tüsistus oli kerge kuni mõõdukas stoomi klapi turse/suurenemine. Muud stoomi tüsistused on muu hulgas punetus, veritsemine, haavand, infektsioon, ärritus ja valu.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi tuvastati kokku 88%-l glepaglutiidiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade esinemine (sagedus ja tiitrid) oli maksimaalne pärast 12...24 nädalat kestnud ravi ja seejärel tekkis ravi jätkamisel glepaglutiidiga vähenemissuundumus. Ka inimese GLP-2-ga ristreageerivad ravimivastased antikehad, mida leiti 26%-l patsientidest, kadusid glepaglutiidiga ravi jätkamisel aja jooksul.

Kuni 4,5 aastat kestnud ravi jooksul ravimivastastel antikehadel kliiniliselt olulist toimet glepaglutiidi farmakokineetikale, efektiivsusele ega ohutusele ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilise arendamise ajal uuritud maksimaalne glepaglutiidi annus oli 96 mg ühekordse subkutaanse annusena, mis manustati tervetele uuringus osalejatele. Maksimaalne glepaglutiidi annus patsientidel oli 20 mg ööpäevas, mida süstiti subkutaanselt 14 päeva jooksul. Ootamatuid süsteemseid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX26

Toimemehhanism

Glepaglutiid on GLP-2 pika toimeajaga analoog. Glepaglutiid koosneb 39 aminohappest. Glepaglutiidi subkutaansel süstimisel moodustab see nahaaluskoes depoo, millest vabanevad glepaglutiid ja selle kaks peamist metaboliiti (mõlemad on farmakoloogiliselt aktiivsed GLP-2 agonistid).

GLP-2 on peptiid, mida eritavad valdavalt niudesoole distaalses osas ja käärsooles asuvad L-rakud. GLP-2-l on intestinotroofsed omadused ning see suurendab teadaolevalt soole ja värativeeni verevoolu ning pärsib maohappe eritumist ja soole motiilsust. Mittekliinilistes uuringutes soodustas glepaglutiid kasvu, mille tulemusena suurenes limaskesta paksus ja soole pikkus.
Lühikese soole sündroomiga patsientidel tehtud II faasi kliinilises uuringus suurendas glepaglutiid sooleepiteeli kõrgust ja krüptide sügavust.

Farmakodünaamilised toimed

Funktsionaalsetes *in vitro* analüüsides on glepaglutiid suure afiinsusega GLP-2 retseptori agonist, mille retseptori aktiivsus on pikomoolide vahemikus. Glepaglutiidi aktiivsust agonistina toetavad *in vivo* andmed, mis näitavad peensoole massi ja pikkuse olulist suurenemist mitmesugustel loomaliikidel erinevate annustamisskeemidega.

Toimemehhanismi põhjal, millega kaasnevad troofilised toimed soole limaskestale, näib olevat risk soodustada peensoole ja/või käärsoole neoplaasia tekkimist (vt lõik 4.4).

Imendumine soolest
Glepaglutiidi efektiivsust soolest imendumise parandamisel uuriti lühikese soole sündroomiga 18 täiskasvanud patsiendil (13 soolepuudulikkusega ja 5 soole imendumishäirega), kes kasutasid 21-päevases topeltpimedas, ühe uuringukeskusega, annuse kindlaksmääramise ristuvuuringus annuseid 0,1 mg, 1 mg, 10 mg ööpäevas (iga annuse rühmas N = 12).

Teises uuringus (EASE-4) hinnati glepaglutiidi toimet imendumisele soolest pärast glepaglutiidi 10 mg annuste manustamist üks kord nädalas 24 nädala jooksul 10 patsiendile, kellel oli lühikese soole sündroom (8 soolepuudulikkusega ja 2 soole imendumishäirega).

Mõlemas uuringus saavutati annustega 1 mg üks kord ööpäevas, 10 mg üks kord ööpäevas ja 10 mg üks kord nädalas soole imendumisvõime kliiniliselt oluline suurenemine (sealhulgas imendumine märgkaalu alusel, energia neeldumine ja elektrolüütide imendumine). Uuringus EASE-4 oli märgkaalu alusel imendumise keskmine muutus standardhälbega (SD) algtasemelt 24. nädalani 398,4 (581,6) g ööpäevas ja energia neeldumisel 1037,7 (1182,2) kJ ööpäevas. Soole imendumisvõime parameetrid suurenesid mõlemas uuringus sarnaselt.

Sooleepiteel
Uuringus EASE-1 mõõdeti plasma tsitrulliinisisaldust, mis on GLP-2 retseptori aktiveerumise biomarker, ja enterotsüütide massi. Glepaglutiidi annuserühmades täheldati platseeboga võrreldes pärast 24-nädalast ravi plasma tsitrulliinisisalduste annusest sõltuvat suurenemist algtasemelt.

Südame elektrofüsioloogia
10-kordse soovitatava annuse korral glepaglutiid QT-intervalli kliiniliselt oluliselt ei pikenda.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring EASE-1
Kaks korda nädalas või üks kord nädalas manustatava 10 mg glepaglutiidi efektiivsust ja ohutust hinnati 24-nädalases topeltpimedas randomiseeritud mitmekeskuselises platseebokontrolliga kolme ravirühmaga uuringus (uuring EASE-1) 106 patsiendil, kellel oli lühikese soole sündroom (randomiseeritud suhtega 1 : 1 : 1) ja kes sõltusid parenteraalsest toitmisest ja olid selle saamisel stabiilsed ning vajasid parenteraalset toitmist vähemalt 3 päeval nädalas.

Patsiendipopulatsiooni keskmine vanus oli 55 aastat (vahemik 20...82 aastat), 25 patsienti olid vanemad kui 65 aastat, 4 patsienti olid vanemad kui 75 aastat ja 53,8% olid naised. Stoom oli 55%-l (58/106) patsientidest. Kõigis kolmes ravirühmas parenteraalse toitmise maht aja jooksul üldiselt vähenes, mis näitas annuse ja ravivastuse vahelist tugevat seost, sest glepaglutiidi sagedamal annustamisel saavutati suurem vähenemine. 10 mg glepaglutiidi manustamisel kaks korda nädalas saavutati 24 nädala pärast parenteraalse toitmise statistiliselt oluline vähenemine algtasemelt platseeboga võrreldes (tabel 2 ja joonis 1).

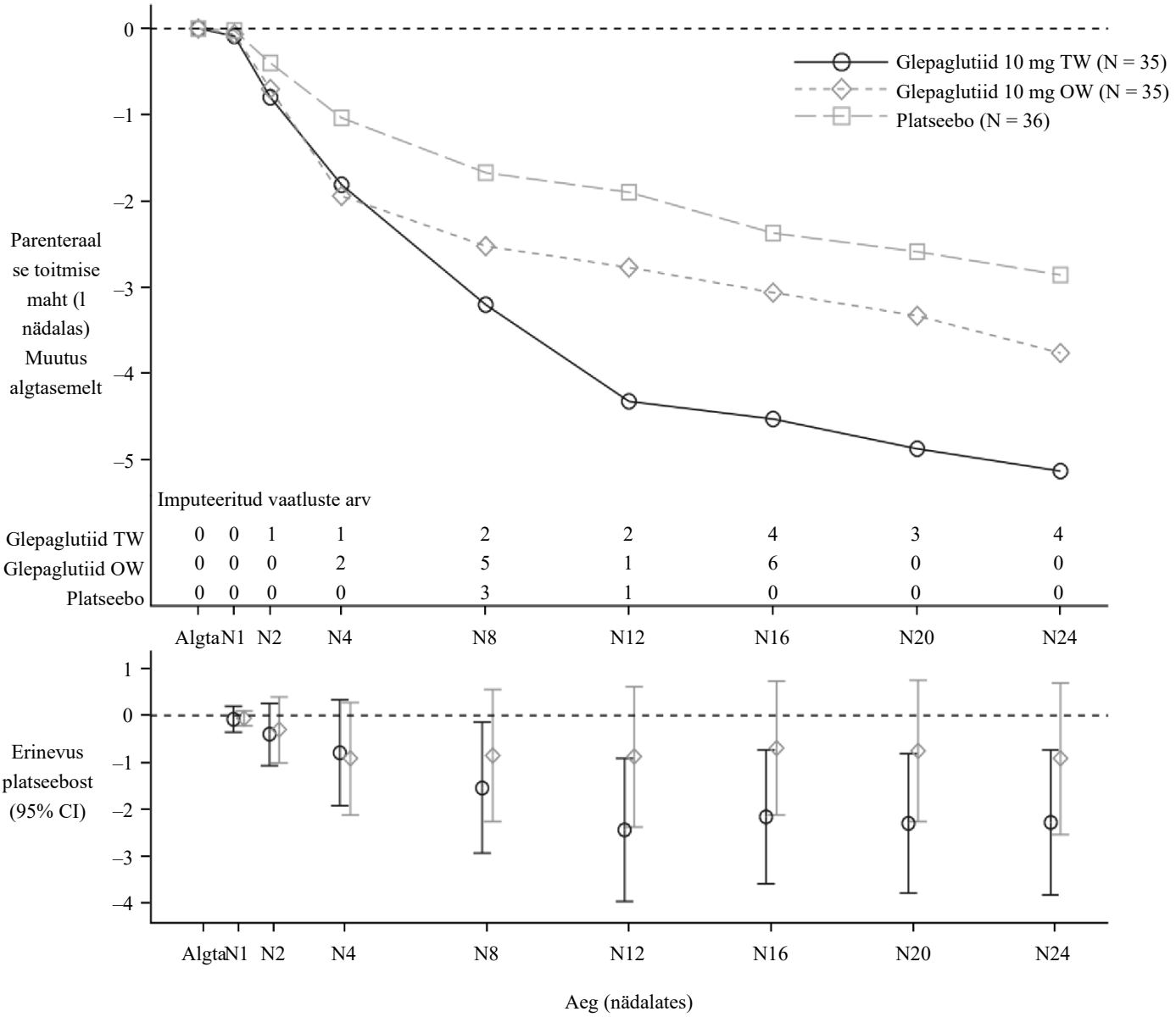
24 nädala möödumisel loobus kokku 9 patsienti parenteraalsest toitmisest, 5 patsienti (14%) kaks korda nädalas ravimit manustanud rühmas ja 4 patsienti (11%) üks kord nädalas ravimit manustanud rühmas, võrreldes mitte ühegi patsiendiga platseeborühmas.

Glepaglutiidi manustamine 10 mg üks kord nädalas ei ole soovitatav annustamisviis.

Tabel 2. Uuringu EASE-1 tulemused 24. nädalal

Tulemusnäitaja	**Glepaglutiid TW (N = 35)**	**Platseebo (N = 36)**	**Erinevus TW-platseebo [95% CI] p-väärtus**
Parenteraalse toitmise mahu muutus (l nädalas)	–5,1	–2,9	–2,3 [–3,8; –0,7] p = 0,0039
Patsiendid, kelle parenteraalse toitmise maht nädalas vähenes vähemalt 20% (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p = 0,0243
Patsiendid, kelle parenteraalne toitmine vähenes rohkem kui 1 päev (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p = 0,0043

***** NS (*not statistically significant*): statistiliselt ebaoluline



Lühendid: TW (*twice weekly*): kaks kord nädalas; OW (*once weekly*): üks kord nädalas; N: patsientide arv täielikus analüüsikogumis; CR (*copy-reference*): viitega kopeerimine; MI: mitmene imputeerimine; PS (*parenteral support*): parenteraalne toitmine.
Märkused: MMRM-mudelis on faktorid ravirühm, visiit, stratifitseerimistegur ning ravi ja visiidi koostoime ning kaasmuutuja on parenteraalse toitmise maht algtasemel (l nädalas). Dispersiooni hindamine põhineb struktureerimata kovariatsioonimaatriksil ravirühmas. Stratifitseerimistegur: parenteraalse toitmise mahu vajadus nädalas < 12 l nädalas ja ≥ 12 l nädalas.

Joonis 1. EASE-1 – parenteraalse toitmise mahu (l nädalas) muutus algtasemelt visiitide kaupa – raviskeemi hinnatav suurus – esmane statistiline analüüs (MI CR)

Uuring EASE-2
Pikaajalist kliinilist efektiivsust ja ohutust hinnati 114 patsiendil, kellel oli lühikese soole sündroom (96 olid lõpetanud uuringu EASE-1 ja 18 olid varem ravimata patsiendid, kes randomiseeriti otse uuringusse EASE-2).

Uuringu EASE-1 tulemusi kinnitati parenteraalse toitmise mahu vähenemisega algtasemelt –5,4 l nädalas 10 mg glepaglutiidi kasutamisel kaks korda nädalas 6 kuu jooksul. Need vähenemised püsisid kuni 2 aastat parenteraalse toitmise mahu keskmise vähenemisega 6,4 l nädalas 28 patsiendil, kes said 2 aastat ravi 10 mg glepaglutiidiga kaks korda nädalas.

Parenteraalne toitmine vähenes ≥ 1 päev nädalas 61,7%-l patsientidest, keda raviti 10 mg glepaglutiidiga kaks korda nädalas 6 kuu jooksul, 12 kuu pärast 60,0%-l ja 24 kuu pärast 67,9%-l.

Vähemalt 20% nädalas parenteraalse toitmise mahu vähenemine algtasemelt saavutati 10 mg glepaglutiidi kaks korda nädalas kasutanud ravirühmas 6, 12 ja 24 kuu pärast vastavalt 74,5%-l, 85,7%-l ja 92,9%-l patsientidest.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zeydovioga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta lühikese soole sündroomi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast glepaglutiidi subkutaanset süsti oli aeg maksimaalse ekspositsiooni saavutamiseni üks või kaks korda nädalas manustamisel vastavalt 4...36 h ja 4...24 h. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse pärast 2...3 nädalat ravi glepaglutiidiga.

Maksimaalne ekspositsioon lühikese soole sündroomiga patsientidel pärast pikaajalist ravi 10 mg glepaglutiidiga kaks korda nädalas kuni 4,5 aasta jooksul oli 4731 pmol/l (C_{max}-i geomeetriline keskmine vahemikus [1755; 13 510]), ning maksimaalse annuse 96 mg glepaglutiidi manustamisel ühe annusena tervele uuringus osalejale oli maksimaalne ekspositsioon 73 677 pmol/l (C_{max}-i geomeetriline keskmine vahemikus: [42 934; 155 908]). Suuremaid annusetasemeid ja ekspositsioone ei ole uuritud.

Glepaglutiid metaboliseerub ulatuslikult nahaaluses depoos, mille tõttu on lähteravimi absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset süsti väike (0,5%). Depoost vabaneb olulises koguses aktiivseid metaboliite M1 ja M2 ning pärast tasakaalukontsentratsiooni saavutamist ületab kaks korda nädalas annustamisel M1 ja M2 kumulatiivne ekspositsioon nädalas ($AUC_{0–168h}$) lähteühendi ekspositsiooni vastavalt 1,8-kordselt ja 21-kordselt. Selle tulemusena on glepaglutiidil võrreldes lähteühendi absoluutse biosaadavusega tunduvalt suurem farmakoloogiliselt asjakohane biosaadavus.

Kaks korda nädalas annustamisel on kogu glepaglutiidi akumulatsioonisuhe ligikaudu 1,7. Glepaglutiidi antikehade mõju sellele suhtele on ebaoluline.

Jaotumine

Pärast intravenoosset süsti on lähteravimi jaotumisruumala (V_{SS}) tasakaalukontsentratsioonil 14,0 l. Lähteravimil, M1-l ja M2-l täheldatud sarnased väikesed jaotumisruumalad pärast intravenoosseid süste näitavad jaotumist rakuvälisesse ruumi (loomkatsete andmete põhjal).

Biotransformatsioon

Pärast glepaglutiidi subkutaanset süsti moodustuvad karboksüterminaalse proteolüütilise lagunemise tulemusena aktiivsed metaboliidid. Kogu glepaglutiid hõlmab lähteainet, M1 ja M2. Kõik metaboliidid on tugevatoimelised GLP-2 agonistid *in vitro*.

Glepaglutiid, M1 ja M2 metaboliseeritakse kataboolsete radade kaudu edasi väikesteks peptiidideks, mis metaboliseeritakse edasi vabadeks aminohapeteks.

Eritumine

Peamine eritumistee on proteolüütilise metabolismi kaudu.

Lühikese soole sündroomiga patsientidele kaks korda nädalas subkutaanselt manustatava 10 mg glepaglutiidi hinnanguline efektiivne poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi.

Pärast i.v. manustamist tervetele uuringus osalejatele oli glepaglutiidi lähteravimi kliirens 5,72 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Glepaglutiidi kogu ekspositsioon (AUC) suurenes tervetel osalejatel annusega proportsionaalselt pärast ühekordseid annuseid kuni 24 mg ja tasakaalukontsentratsioonil pärast annuste 5 kuni 10 mg üks kord nädalas manustamist.

Farmakokineetika alarühmades

Täheldatud andmete ja populatsiooni farmakokineetika (FK) analüüsi põhjal vanus (uuritud vahemik 18...82 aastat), sugu, kehakaal (uuritud vahemik 42,4...107 kg), rass ja neerukahjustus (kerge, mõõdukas, raske kahjustus) farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

Neerukahjustus

I faasi uuringus uuriti neerukahjustuse mõju glepaglutiidi farmakokineetikale pärast 10 mg glepaglutiidi subkutaanset manustamist. Raske neerukahjustus / lõppstaadiumis neeruhaigus glepaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud. Vt lõik 4.2.

Maksakahjustus

Populatsiooni famakokineetika analüüsi põhjal kerge maksakahjutusega patsientidel glepaglutiidi farmakokineetika kliiniliselt oluliselt ei muutu. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmed piiratud. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Vt lõik 4.2.

Ravimite koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et glepaglutiid ei ole potentsiaalselt CYP450-ensüümide inhibeerija ega indutseerija ning ei ole potentsiaalselt inimravimite transportvalkude inhibeerija.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kantserogeensuse uuringud tehti rottidel ja hiirtel. Hiirtel ei indutseerinud glepaglutiid seedetraktis neoplastilist kasvu. Rottidel täheldati kaksteistsõrmiksoole adenoomi ja adenokartsinoomi alates väikseimast annusest 0,2 mg/kg ööpäevas, mille korral ekspositsioon vastab vähemalt 4-kordsetele inimese ekspositsiooni tasemetele.

Isastel rottidel ja hiirtel leiti fibrosarkoome süstekohal kõigil annusetasemetel ning neid tõlgendatakse närilistel tekkinud reaktsioonina krooonilisele koe ärritusele ja põletikule. Emasloomadel neid kasvajaid ei täheldatud ning nende asjakohasus inimeste puhul on tõenäoliselt piiratud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Mannitool
Arginiin (pH reguleerimiseks)
Äädikhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda. Hoida jahutuselemendist eemal.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust klaasist (I tüüpi klaas) süstlis, millele on kinnitatud roostevabast terasest 29 G nõel, jäik nõelakate (polüpropüleen) ja kummist kolb (bromobutüül).

Süstel on monteeritud ühekordselt kasutatavasse pen-süstlisse, mis on valmistatud polükarbonaadist (PC), polüoksümetüleenist (POM) ja akrüülnitriilbutadieenstüreenist (ABS).

Pakendis on 1 pen-süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitlemine

Üheannuseline pen-süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Pen-süstel on mõeldud kasutamiseks ainult ühel isikul.

Zeydoviot ei tohi kasutada, kui lahus ei ole selge ja värvitu ning sisaldab nähtavaid tahkeid osakesi.

Zeydoviot ei tohi kasutada, kui see on olnud külmunud.

Ravimi kasutusjuhendit pakendi infolehe lõpus tuleb hoolikalt järgida.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
DK-2860 Søborg
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2075/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Taani

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – PEN-SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeydovio 10 mg süstelahus pen-süstlis
glepaglutiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 10 mg glepaglutiidi (atsetaadina) 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, mannitool, arginiin, äädikhape, süstevesi.
Lisateavet lugege pakendi infolehelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda. Hoida jahutuselemendist eemal.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2075/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zeydovio

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

ETIKETT – PEN-SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zeydovio 10 mg süstelahus
glepaglutiid
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult ühekordseks kasutamiseks

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

Zealand Pharma A/S

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zeydovio 10 mg süstelahus pen-süstlis
glepaglutiid

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zeydovio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zeydovio kasutamist
3. Kuidas Zeydoviot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zeydoviot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zeydovio ja milleks seda kasutatakse

Zeydovio sisaldab toimeainena glepaglutiidi. Zeydoviot kasutatakse lühikese soole sündroomiga täiskasvanute raviks. Lühikese soole sündroom on seisund, mille korral inimene on kaotanud operatsiooni või haiguse tagajärjel olulise osa peensoolest. Peensooles imenduvad toidust toitained, vedelikud ja vitamiinid ning kui seda on vähem, tähendab see, et keha ei saa omastada piisavalt vajalike aineid.

Zeydovios sisalduv toimeaine glepaglutiid on mõeldud matkima keha hormooni glükagoonisarnast peptiid-2 (GLP-2), mis aitab säilitada soole tervist. See aitab soolel toidust ning jookidest toitaineid ja vedelikke omastada.

2. Mida on vaja teada enne Zeydovio kasutamist

Zeydoviot ei tohi kasutada
- kui olete glepaglutiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on vähk või vähi kahtlus;
- kui teil on olnud viimase 5 aasta jooksul seedetraktis (rida elundeid, milles toimub toidu seedimine, toitainete imendumine ja jääkainete väljutamine kehast) vähk. See hõlmab maksa, sapipõie või sapiteede või pankrease vähki.

Ärge kasutage Zeydoviot, kui ükskõik milline eelnevatest kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Zeydovio kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Zeydovio kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teie maksafunktsioon on tõsiselt halvenenud;

- kui teil on südame või veresoonkonna haigus (kardiovaskulaarne haigus), näiteks kõrge vererõhk (hüpertensioon) või nõrk süda (südamepuudulikkus). Nende nähud võivad olla äkki tekkiv kehakaalu suurenemine, näo või hüppeliigeste turse või õhupuudus (düspnoe).

Kui mõni eeltoodud hoiatustest kehtib teie kohta, pidage enne Zeydovio kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Arst võtab selle ravimi määramisel neid tegureid arvesse.

Tervisekontrollid enne ravi Zeydovioga ja ravi ajal

Maos, peensooles ja jämesooles (käärsooles) võib kasvada polüüpe. Polüüpide suhtes kontrollimiseks tehakse endoskoopia mao ja soole sisemuse uurimiseks.

Enne Zeydovio kasutamise alustamist suunab teie arst teid mao, peensoole ja jämesoole (käärsoole) uuringule polüüpide olemasolu kontrollimiseks. Kui leitakse polüüpe, siis need eemaldatakse.

Neid uuringuid on soovitatav teha esimese kahe aasta jooksul alates ravi alustamisest Zeydovioga üks kord aastas ja seejärel vähemalt iga viie aasta järel.

Kui polüübis leitakse vähk, annab arst teile juhise ravimi kasutamine lõpetada.

Soole kitsenemine ja/või ummistus: Glepaglutiidi kasutamisel on esinenud soole kitsenemist ja/või ummistust. Kui teil tekib soole kitsenemine või ummistus, annab arst teile juhise Zeydovio võtmine mõneks ajaks lõpetada. Teil võib olla võimalik alustada selle võtmist uuesti, kui probleem on lahenenud ja teie arst peab seda sobivaks. Kui soole kitsenemine või ummistus hakkab korduma, on teie arstil vaja otsustada, kas te peaksite ravi Zeydovioga jätkama.

Sapipõie ja sapiteede haigus: Zeydovioga samasse ravimirühma kuuluvate ravimite kasutamisel on patsientidel esinenud sapipõiepõletikku, sapiteede põletikku ja sapikive. Teie arst jälgib teie maksa ja sapipõie tööd. Murettekitavate muutuste leidmisel võib arst korraldada teile sapipõie ja/või sapiteede skaneeringu ning otsustab, kas te peaksite ravi Zeydovioga jätkama.

Kõhunäärmepõletik (pankreatiit): Zeydovioga ravitud patsientidel on esinenud kõhunäärmepõletiku (pankreatiidi) juhtumeid. Kui teil tekib pankreatiit, otsustab teie arst, kas te peaksite ravi Zeydovioga jätkama.

Kehavedelikud ja elektrolüüdid

Arst jälgib teie kehavedelikke ja elektrolüüte eelkõige Zeydovioga ravi alustamisel või lõpetamisel. See on vajalik, sest nende tasakaalu kõrvalekalded võivad põhjustada vedeliku ülekoormust (kui kehas on liigselt vedelikku, millega keha ei suuda toime tulla) või dehüdratsiooni (kui kehas ei ole piisavalt vedelikku).

Kui teil on südamehaigus (näiteks südamepuudulikkus või kõrge vererõhk), jälgib arst teid vedeliku kogunemise suhtes kehas. Kui märkate äkki tekkinud kaalutõusu, näo või hüppeliigeste turset ja/või hingamisraskust, võtke kohe ühendust oma arstiga. Kui vedeliku kogunemine muutub probleemseks, on vaja teie tilguti sisu (intravenoosset toetust) kohandada.

Teie tilguti sisu (intravenoosset toetust) vähendatakse järk-järgult ja seda toetust ei tohi äkki lõpetada, sest see võib põhjustada dehüdratsiooni riski. Dehüdratsioon võib põhjustada ägedaid neeruprobleeme. Kui märkate dehüdratsiooni sümptomeid, sealhulgas suurt janutunnet, pearinglust või uimasust, suukuivust või tavalisest väiksemat uriinikogust või tumedamat uriini, võtke ühendust oma arstiga. Teie tilguti sisu võib olla vajalik kohandada.

Muud kontrollimised

Arst jälgib eriti hoolikalt
- teie soolefunktsiooni;

- teid nähtude suhtes, mis võivad näidata probleeme teie maksa, sapipõie, sapiteede ja pankreasega.

Kui teie arst märkab olulisi muutusi, võib olla vajalik teha täiendavaid kontrollimisi, et otsustada, kas te peaksite ravi Zeydovioga jätkama.

Lapsed ja noorukid
Zeydoviot ei tohi kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel, sest seda ei ole sellel vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Zeydovio
Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Zeydovio võib suurendada teiste ravimite imendumist soolest, eelkõige ravimite puhul, millel on ohutu ja kahjuliku annuse vahe väike. Teie arstil võib olla vajalik muuta teie teiste ravimite annust.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus
Kui olete rase või imetate, on parem vältida Zeydovio kasutamist.

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Zeydovio ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

3. Kuidas Zeydoviot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie ravi alustab lühikese soole sündroomi ravis kogenud arst.

Zeydovio soovitatav annus on 10 mg, mida manustatakse kaks korda nädalas, jättes annuste vahele 3...4 päeva.

Zeydovio on saadaval üheannuselise pen-süstlina.

- Süstige oma 10 mg Zeydovio annus kõhtu või reide naha alla (subkutaanne süst).
- Ärge süstige Zeydoviot veeni ega lihasesse.
- ValigeZeydovio kasutamisel iga kord erinev koht sellest, kuhu viimati süstisite.
- Ärge jagage oma pen-süstlit teiste inimestega.

Enne pen-süstli kasutamist lugege ja järgige hoolikalt selle infolehe lõpus olevat kasutusjuhendit.

Kui te kasutate Zeydoviot rohkem, kui ette nähtud
Kui te süstite Zeydoviot rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te unustate Zeydoviot kasutada
Kui annus on vahele jäänud, manustage see niipea, kui see meelde tuleb. Manustage oma järgmine annus algselt kavandatud ajal. Ärge manustage 2 annust samal päeval.

Kui te lõpetate Zeydovio kasutamise
Kasutage seda ravimit nii kaua, kui arst on seda teile määranud. Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist oma arstiga nõu pidamata, sest kasutamise äkiline lõpetamine võib põhjustada muutusi teie vedelikutasakaalus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed
Kui märkate ükskõik millist alltoodud kõrvaltoimetest, pöörduge kohe arsti poole.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus). Kui teil tekivad järgmised sümptomid: äkki tekkiv hingamisraskus või õhupuudus; (näo, huulte, keele või kõri) turse; pitsitustunne kõris või neelamisraskus; raske lööve, nõgestõbi või sügelus, eriti kui sügelus on laialdane; pearinglus, minestamine või kollaps, kiired või ebaregulaarsed südamelöögid, võtke kohe ühendust oma arsti või erakorralise meditsiini osakonnaga. Need sümptomid võivad olla eluohtlikud ja vajada viivitamatut ravi.
- Soolestenoos ja/või -sulgus (soole kitsenemine ja/või ummistus). Kui teil tekivad sümptomid, nagu tugev kõhuvalu, oksendamine, krambid, kõhu või stoomi ümbruse paistetus ja kõhukinnisus, võtke kohe ühendust oma arsti või erakorralise meditsiini osakonnaga.
- Kõhunäärmepõletik (pankreatiit). Kui teil tekivad sümptomid, nagu tugev valu ülakõhus, iiveldus, oksendamine, pärast söömist tugevnev valu ja palavik, võtke kohe ühendust oma arsti või erakorralise meditsiini osakonnaga.
- Sapivoolu vähenemine sapipõiest ja/või sapipõiepõletik (koletsüstiit). Kui teil tekivad sümptomid, nagu naha ja silmavalgete kollaseks muutumine, sügelus, tume uriin ja hele väljaheide või valu ülakõhus paremal pool või keskel, võtke kohe ühendust oma arsti või erakorralise meditsiini osakonnaga.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- Sapiteede infektsioon või põletik (kolangiit). Kui teil tekivad sümptomid, nagu palavik ja külmavärinad, valu ülakõhus paremal pool, naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume uriin ja hele või savivärvi väljaheide, iiveldus või oksendamine, äärmuslik nõrkustunne või halb enesetunne, võtke kohe ühendust oma arsti või erakorralise meditsiini osakonnaga.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
- Vedelikupeetus / vedeliku ülekoormus
- Oksendamine
- Kõhuvalu
- Kõhu puhitumine
- Iiveldus
- Punetus, valu või turse süstekohas
- Stoomi (kunstlik ava jääkainete eemaldamiseks) tüsistused, stoomi valu, stoomi turse, punetus ja haavand

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- Polüübid (väikesed ebanormaalsed vohandid) jämesooles (kolorektaalsed)
- Polüübid maos (maopolüübid)
- Kõhukinnisus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- Polüübid peensoole algusosas (kaksteistsõrmiksooles)

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zeydoviot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pen-süstli etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda. Hoida jahutuselemendist eemal.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge ja värvitu või sisaldab nähtavaid tahkeid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Visake kogu pen-süstel teravate jäätmete konteinerisse.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zeydovio sisaldab
Toimeaine on glepaglutiid (atsetaatsoolana). Üks üheannuseline pen-süstel sisaldab 10 mg glepaglutiidi (atsetaatsoolana) 0,5 ml lahuses.
Teised koostisosad on: histidiin, mannitool, arginiin, äädikhape ja süstevesi.

Kuidas Zeydovio välja näeb ja pakendi sisu
Zeydovio on selge värvitu lahus.

Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust klaasist (I tüüpi klaas) süstlis, millele on kinnitatud roostevabast terasest 29 G nõel, jäik nõelakate (polüpropüleen) ja kummist kolb (bromobutüül).

Süstel on monteeritud ühekordselt kasutatavasse pen-süstlisse, mis on valmistatud polükarbonaadist (PC), polüoksümetüleenist (POM) ja akrüülnitriilbutadieenstüreenist (ABS).

Pakendis on 1 pen-süstel.

Müügiloa hoidja ja tootja
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Taani

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

KASUTUSJUHEND

Zeydovio 10 mg süstelahus pen-süstlis
glepaglutiid

Lugege kasutusjuhendit enne oma pen-süstli kasutamist. Järgige süstimise ajal hoolikalt juhiseid.

Üks Zeydovio pen-süstel sisaldab 1 annust 10 mg glepaglutiidi ja see tuleb süstida naha alla (subkutaanne süst).

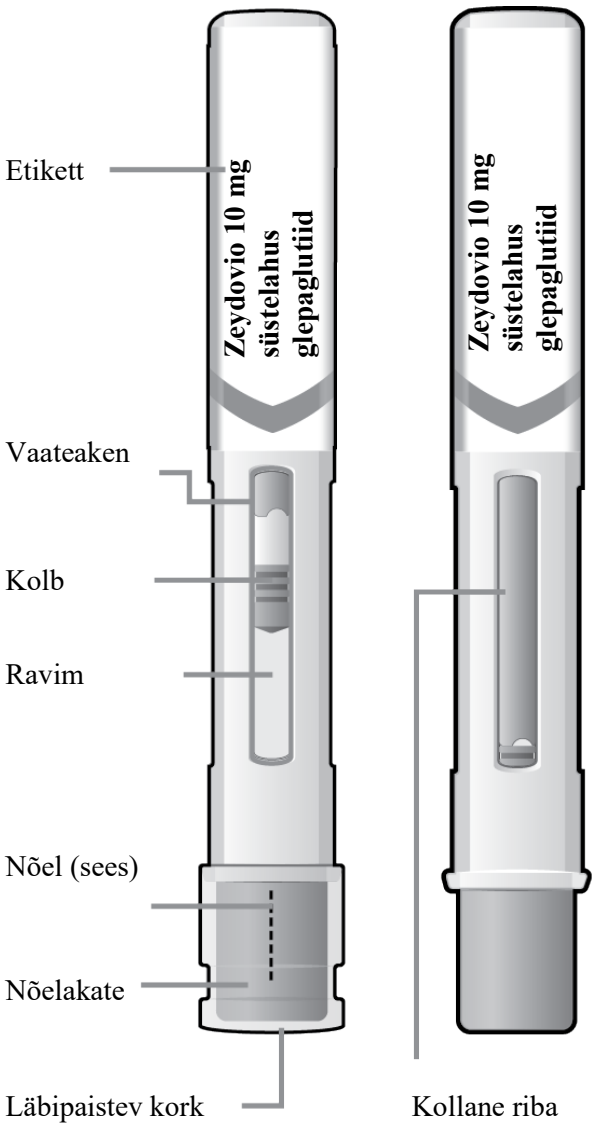
Pen-süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks ja seda ei saa uuesti kasutada.

Pen-süstlil on vaateaken ravimi kontrollimiseks ja süstimise edenemise jälgimiseks.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Pen-süstli osad

Enne süstimist **Pärast** süstimist



Pärast süstimist täidab kollane riba vaateakna. Nõelakate libiseb nõela peale tagasi ja lukustub.

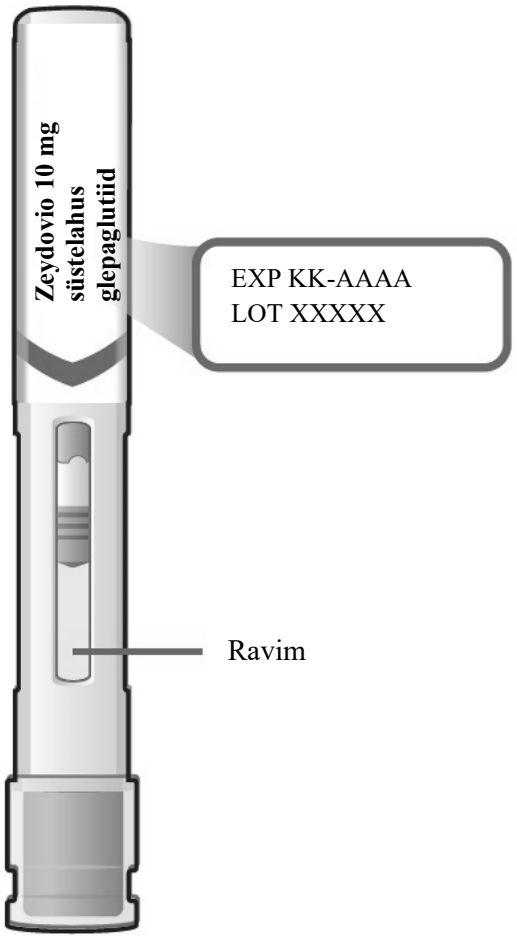
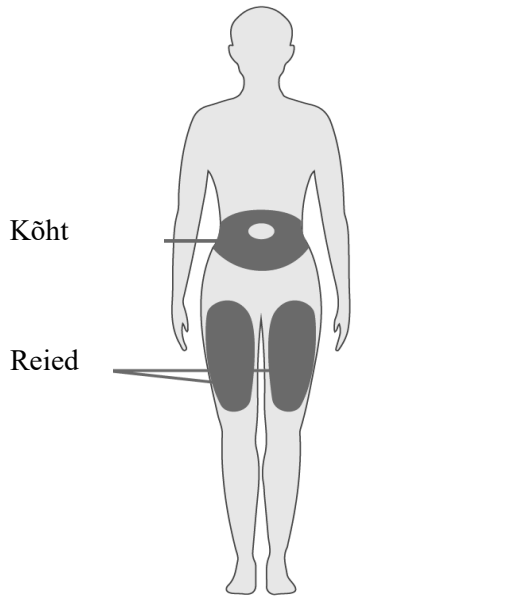
Oluline teave

- **Ärge** kasutage oma pen-süstlit korduvalt
- **Ärge jagage** oma pen-süstlit teiste inimestega
- **Ärge** kasutage oma pen-süstlit, kui:
  - läbipaistev kork puudub või ei ole kindlalt kinnitatud;
  - pen-süstel näib olevat kahjustatud;
  - kõlblikkusaeg (EXP) (trükitud etiketile ja karbile) on möödunud.
- **Ärge** eemaldage läbipaistvat korki enne, kui hakkate süstima

Säilitamine

Lugege pakendi infolehe lõiku 5 „Kuidas Zeydoviot säilitada“.

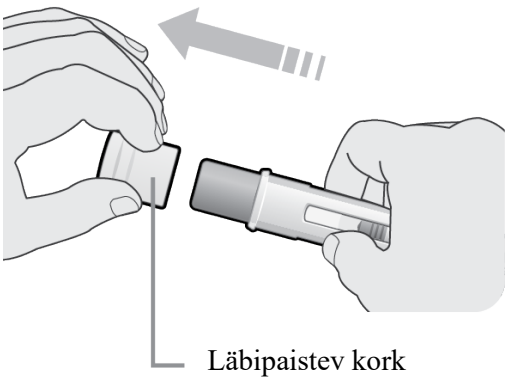
Hoida pen-süstel laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Süstimise ettevalmistamine	
1. Kontrollige pen-süstlit Kontrollige pen-süstlit ja veenduge, et: ✓ ravimi nimetus on õige; ✓ ravim on selge ning EI sisalda tahkeid osakesi (õhumullide olemasolu on normaalne); ✓ kõlblikkusaeg (EXP) EI ole möödunud; ✓ ei ole kahjustuste märke.	
2. Valige ja puhastage süstekoht a. Valige süstekoht reiel või kõhul (vähemalt 5 cm kaugusel nabast). Valige iga kord erinev koht sellest, kuhu viimati süstisite. **Ärge** süstige puutehella, verevalumiga, punetavasse, kõvastunud, armistunud või venitusarmidega nahapiirkonda. **Ärge** süstige läbi rõivaste.	
b. Nahale juurdepääsuks eemaldage süstekohta katvad rõivad.	
c. Puhastage süstekoht arsti, apteekri või meditsiiniõe juhiste kohaselt.	

3. Eemaldage läbipaistev kork

Tõmmake läbipaistev kork pen-süstlilt otse ära. Pärast korgi eemaldamist ei tohi seda enam tagasi panna.

Nõelatorkevigastuse vältimiseks **ärge** puudutage nõelakatet.

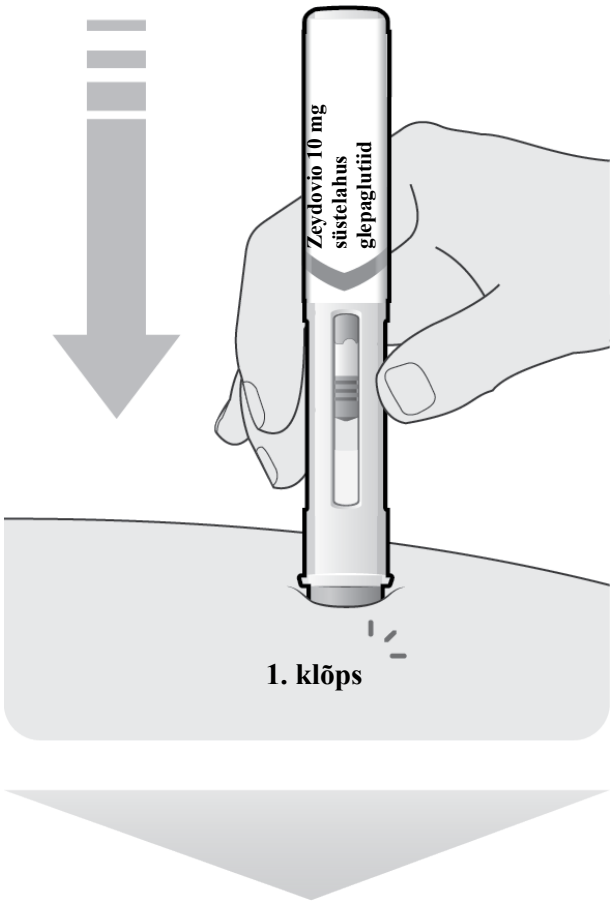


Süstimine

4. Tehke süst (sellele kulub 5...10 sekundit)

a. Suruge pen-süstel otse alla ja hoidke seda naha peal, kuni nõelakatet ei ole enam näha.

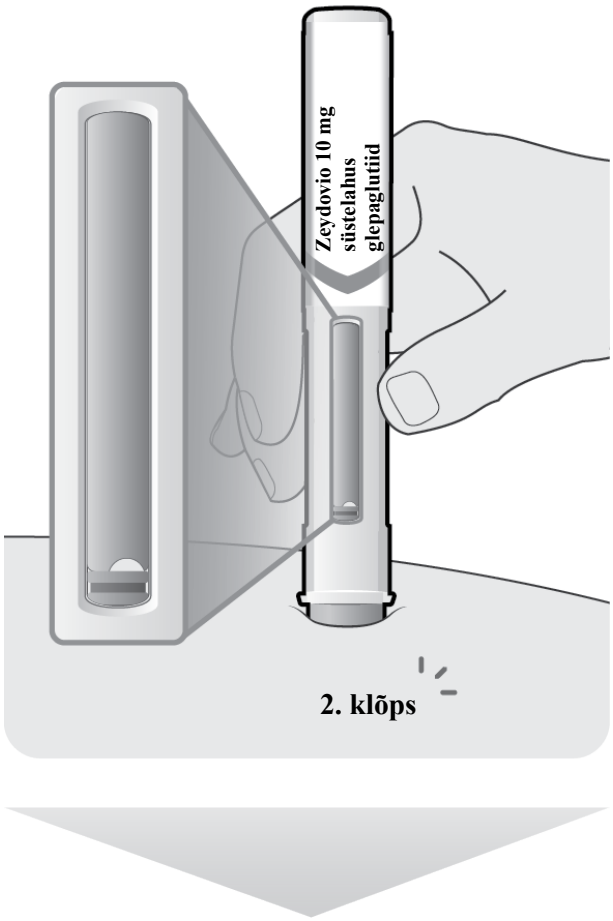
Võite kuulda klõpsu.



b. Hoidke pen-süstlit all, kuni kollane riba täidab vaateakna. Veenduge, et kollane riba enam ei liigu.

Võite kuulda teist klõpsu.

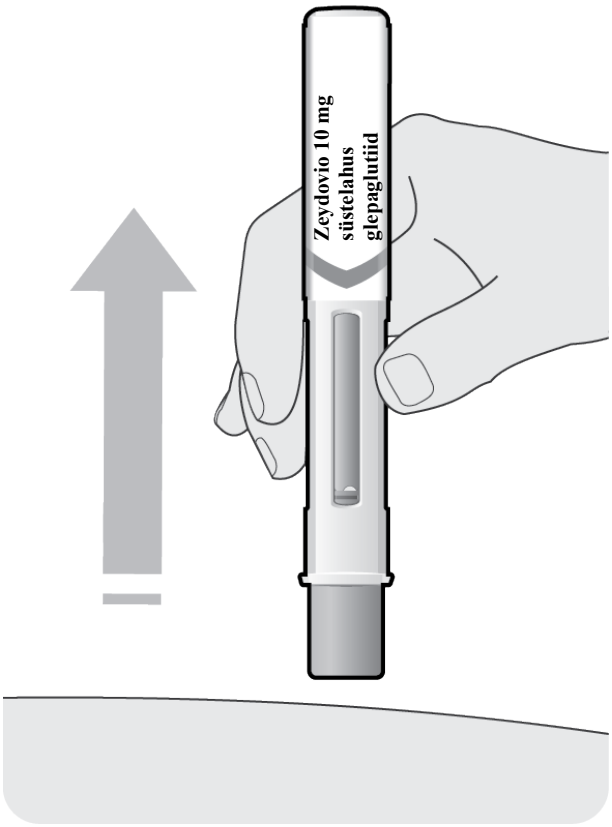
Ärge liigutage ega pöörake pen-süstlit ega muutke selle kaldenurka süstimise ajal.



c. Tõstke pen-süstel aeglaselt otse üles, nahalt eemale. Pärast ülestõstmist libiseb nõelakate alla, tagasi nõela peale, ja lukustub.

Ärge eemaldage pen-süstlit enne, kui kogu annus on manustatud.

Ärge püüdke läbipaistvat korki tagasi panna.



Kasutatud pen-süstli hävitamine	
Muu teave Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. Visake kogu pen-süstel teravate jäätmete konteinerisse.	