LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeydovio 10 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty kynä sisältää 10 mg glepaglutidia (asetaattina) 0,5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas väritön liuos, jonka pH on 6,5–7,5 ja osmolaliteetti 200–380 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zeydovio on tarkoitettu aikuisille, joilla on lyhytsuolioireyhtymä (SBS). Potilaiden tilan tulee olla vakaa kirurgian jälkeisen suoliston mukautumisjakson jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa sellaisen lääketieteen ammattilaisen valvonnassa, jolla on kokemusta lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.

Zeydovio-hoitoa ei tule aloittaa ennen kuin on perusteltua olettaa, että potilaan tila on vakaa suoliston mukautumisjakson jälkeen, ja ennen kuin potilaan parenteraalinen neste- ja ravintotuki on optimoitu. Lisäksi tulee suorittaa koko paksusuolen kolonoskopia ja ylemmän ruoansulatuskanavan endoskopia (tai vaihtoehtoinen kuvantamistutkimus) ja tarvittaessa poistaa polyypit (ks. kohta 4.4) ennen hoidon aloittamista.

Annostus

Aikuiset

Suositeltu glepaglutidi-annos on 10 mg annettuna kahdesti viikossa.

Hoidon vaikutus tulee arvioida 6 kuukauden jälkeen. Jos tilassa ei tapahdu yleistä kohenemista näiden 6 kuukauden kuluttua, tulee harkita vaihtoa vaihtoehtoiseen hoitoon tai GLP-2-analogihoidon lopettamista kokonaisuudessaan.

Hoidon jatkamista suositellaan potilaille, jotka on vieroitettu parenteraalisesta ravitsemuksesta.

Väliin jäänyt annos
Jos annos jää väliin, Zeydovio tulee injektoida mahdollisimman pian ja seuraava annos tulee ottaa normaalin aikataulun mukaisena päivänä. Kahta annosta ei pidä ottaa samana päivänä.

Hoidon seuranta
Kliinisessä arvioinnissa tulee huomioida yksilölliset hoitotavoitteet ja potilaan mieltymykset. Tehoa ja turvallisuutta tulee seurata tarkasti kaikilla potilailla jatkuvasti kliinisten hoito-ohjeistusten mukaisesti. Potilaan painoa ja ravitsemuksen tilaa tulee seurata tarkasti glepaglutidi-hoidon aikana asianmukaisen ravitsemustuen varmistamiseksi.

Kolonoskopiaa ja ylemmän ruoansulatuskanavan endoskopiaa (tai vaihtoehtoista kuvantamistutkimusta) suositellaan jälkitarkastuksena kerran vuodessa ensimmäisten 2 vuoden kuluessa hoidon aloittamisesta ja sitten vähintään 5 vuoden välein (ks. kohta 4.4).

Hoidon lopettaminen
Glepaglutidi-hoidon lopettaminen voi johtaa neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriintymiseen. On suositeltavaa valvoa neste- ja elektrolyyttitasapainoa potilailla, jotka lopettavat glepaglutidin käytön (ks. kohta 4.4). Glepaglutidi-hoito pitää lopettaa, jos potilaan vointi ei ole kokonaisuudessaan parantunut.

Iäkkäät potilaat
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta (saatavilla on vain vähän tietoja potilaista, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta). Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos tällaisia potilaita hoidetaan glepaglutidilla (ks. kohta 5.2).

Suolen vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, jotka saavuttavat enteraalisen autonomian glepaglutidi-hoidon aikana. Tietoja on saatavilla vain vähän glepaglutidi-hoidon aloittamisesta SBS-potilailla, joilla on suolen vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat
Glepaglutidi-hoidon turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain ihon alle.

Zeydovio tulee antaa kahdesti viikossa injektiona ihon alle 3–4 päivää annosten välillä käyttäen kerta-annoksen sisältävää esitäytettyä kynää.

Zeydovio tulee injektoida ihon alle vatsaan tai reiteen käyttäen esitäytettyä kynää. On suositeltavaa vaihdella injektiokohtaa valitun alueen sisällä (reisi tai vatsa).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

Katso lääkevalmisteen käyttöohjeet kohdasta ”Käyttöohjeet” pakkausselosteen lopussa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tai epäilty maligniteetti.

Potilaat, joilla on aiemmin ilmennyt pahanlaatuisia kasvaimia ruoansulatuskanavassa, mukaan lukien hepatobiliaarinen järjestelmä ja haima, viimeisten viiden vuoden aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kolorektaalinen neoplasia
Kolonoskopia ja siihen liittyvä polyyppien poistaminen tulee suorittaa glepaglutidi-hoidon aloittamisen yhteydessä. On suositeltavaa tehdä kolonoskopia kerran vuodessa kahden ensimmäisen vuoden kuluessa hoidon aloittamisesta ja sitten vähintään viiden vuoden välein. On arvioitava yksilöllisesti potilaan ominaisuuksien ja liitännäissairauksien perusteella, tarvitseeko seurantatiheyttä lisätä. Ks. myös kohta 5.1. Jos polyyppi havaitaan, nykyisten polyyppejä koskevien seurantaohjeistusten noudattaminen on suositeltavaa. Jos maligniteetti havaitaan, glepaglutidi-hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.3).

Mahalaukun ja ohutsuolen neoplasia
Mahalaukun ja ohutsuolen polyyppejä on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa glukagonin kaltaisten peptidi 2 (GLP-2) -analogien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Tämän vuoksi ylemmän ruoansulatuskanavan endoskopia tai muu kuvantamistutkimus on suositeltavaa glepaglutidi-hoidon aloittamisen yhteydessä, kerran vuodessa kahden ensimmäisen hoitovuoden aikana ja sitten vähintään viiden vuoden välein. Jos polyyppi havaitaan, se tulee poistaa. Jos ruoansulatuskanavan maligniteetti havaitaan, glepaglutidi-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Suolen ahtauma ja/tai tukos
Suolen ahtaumaa ja/tai tukoksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa glepaglutidilla (ks. kohta 4.8). Potilailla, joille kehittyy suolen ahtauma ja/tai tukos, suositellaan glepaglutidi-hoidon keskeyttämistä väliaikaisesti. Glepaglutidi-hoitoa voidaan jatkaa, kun tukosesiintymä menee ohi, jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Suolen ahtauman toistuessa ja/tai avanteen tukoksessa glepaglutidi-hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida uudelleen.

Sappirakon ja sappiteiden tauti
Sappirakkotulehdusta, sappitietulehdusta (ks. kohta 4.8) ja sappikiviä on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa GLP-2-analogien käytön yhteydessä. Maksan ja sappirakon toiminnan seuranta on suositeltavaa. Jos kliinisesti merkittäviä muutoksia havaitaan, lisäarviointi, mukaan lukien sappirakon ja/tai sappiteiden kuvaus, on suositeltavaa ja glepaglutidi-hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida uudelleen.

Haimatauti
Haimatulehdusta on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa glepaglutidilla (ks. kohta 4.8). Haimatulehduksen ilmetessä hoidon jatkamisen tarve tulee arvioida uudelleen.

Neste- ja elektrolyyttiepätasapaino
Nesteylimäärän tai dehydraation välttämiseksi parenteraalista tukea on säädettävä huolellisesti potilailla, jotka saavat glepaglutidia. Elektrolyyttitasapainoa ja nesteytyksen tilaa tulee seurata huolellisesti hoidon aikana, erityisesti hoidon alkuvaiheessa ja hoidon päättymisen jälkeen.

Nesteylimäärää on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa glepaglutidilla (ks. kohta 4.8). Potilaita, erityisesti sellaisia, joilla on sydän- ja verisuonitauti (kuten sydämen vajaatoiminta ja korkea verenpaine), tulee valvoa nesteylimäärän varalta ja heitä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, mikäli he havaitsevat äkillistä painon nousua, kasvojen turvotusta, nilkkojen turvotusta ja/tai hengenahdistusta. Jos kliinisesti merkityksellistä nesteylimäärää esiintyy, parenteraalista tukea tulee säätää.

Dehydraatio
SBS-potilaat ovat alttiita dehydraatiolle, joka voi johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Glepaglutidia saavilla potilailla parenteraalista tukea tulee vähentää varovaisesti, eikä sitä pidä

lopettaa äkillisesti. Potilaiden nesteytyksen tilaa tulee arvioida parenteraalisen tuen vähentämisen jälkeen ja säätää vastaavasti tarpeen mukaan.

Hoidon lopettaminen
Glepaglutidi-hoidon lopettaminen voi johtaa neste- ja elektrolyyttiepätasapainoon. On suositeltavaa seurata neste- ja elektrolyyttitilaa potilailla, joiden glepaglutidi-hoito lopetetaan.

Samanaikaiset lääkitykset
Potilaita, jotka saavat suun kautta samanaikaisia lääkevalmisteita, jotka edellyttävät titraatiota tai joiden terapeuttinen indeksi on kapea, tulee seurata tarkasti potentiaalisen imeytymisen lisääntymisen vuoksi (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Glepaglutidin farmakodynaamisen vaikutuksen perusteella suun kautta samanaikaisesti otettavien lääkevalmisteiden imeytymisen lisääntyminen on mahdollista. On suositeltavaa lisätä sellaisten lääkevalmisteiden kliinistä ja/tai laboratorioseurantaa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi tai jotka edellyttävät kliinistä seurantaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Glepaglutidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi glepaglutidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö glepaglutidi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon.

Glepaglutidia tai sen metaboliitteja ei havaittu veressä 4 päivän ikäisillä rotanpennuilla, joiden emot saivat glepaglutidia.

Varmuuden vuoksi Zeydovion käyttöä on suositeltavaa välttää imettämisen aikana.

Hedelmällisyys

Glepaglutidin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin haittavaikutuksiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zeydoviolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat alenevassa järjestyksessä injektiokohdan reaktiot (61 %), ruoansulatuskanavan avanteen komplikaatiot (32,3 %, avannepotilaista saatujen tietojen

perusteella), vatsakipu (30,9 %), pahoinvointi (22 %), nesteretentio/nesteylimäärä (17,1 %), oksentelu (14,6 %) ja vatsan turpoaminen (12,2 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Glepaglutidiin liittyvät haittavaikutukset, jotka on saatu kolmesta vaiheen 3 kliinisestä tutkimuksesta (kaksi lumelääkekontrolloitua rinnakkaishaaratutkimusta ja yksi avoin yhden haaran tutkimus) on esitetty alla olevassa taulukossa. Näissä tutkimuksissa 123 iältään 18–82-vuotiasta SBS-potilasta altistui 10 mg:n glepaglutidi-annokselle kerran tai kaksi kertaa viikossa enintään 4,5 vuoden ajan.

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestämän ja esiintymistiheyden mukaan. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jokaisessa esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vähenevässä järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	**Hyvin yleinen**	**Yleinen**	**Melko harvinainen**
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys*	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Nesteretentio/nesteylimäärä*		
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Vatsakipu Vatsan turpoaminen Pahoinvointi	Suolen ahtauma ja/tai tukos* Haimatulehdus Kolorektaalinen polyyppi Mahalaukun polyypit Ummetus	Pohjukaissuolen polyyppi
Maksa ja sappi		Sappirakkotulehdus	Sappitietulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot*		
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Ruoansulatuskanavan avanteen komplikaatiot*		

* Ks. kohta ”Valittujen haittavaikutusten kuvaus” alla.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys
Muun muassa yliherkkyyttä, injektiokohdan ihottumaa, injektiokohdan nokkosihottumaa ja erytematoottista ihottumaa on raportoitu 9,8 prosentilla potilaista kliinisissä glepaglutidi-tutkimuksissa. Useimmat reaktiot olivat lieviä, paikallisia ja lyhytkestoisia. Kolme tapahtumaa viittasivat mahdollisesti yleiseen yliherkkyysreaktioon glepaglutidille, mutta mitkään eivät viitanneet anafylaksiin tai vaikeaan ihoon kohdistuvaan haittavaikutukseen.

Nesteretentio/nesteylimäärä
Nesteretentioon tai -ylimäärään liittyviä haittavaikutuksia esiintyi 17,1 prosentilla potilaista näissä kliinisissä tutkimuksissa. Näitä reaktioita olivat muun muassa perifeerinen edeema, hypervolemia, nesteretentio ja yleistynyt edeema.

Suolen ahtauma ja/tai tukos
Suolen ahtaumaan ja/tai tukokseen liittyviä haittavaikutuksia esiintyi 8,9 prosentilla potilaista. Tapahtumat sisälsivät suolitukoksia, suolen ahtaumia, ohutsuolitukoksia ja epätäydellisiä suolentukkeumia.

Injektiokohdan reaktiot
Injektiokohdan reaktioita raportoitiin 61 prosentilla glepaglutidia saaneista potilaista. Raportoituja reaktioita ovat muun muassa injektiokohdan kovettuma, injektiokohdan mustelma tai hematooma, injektiokohdan eryteema, injektiokohdan kipu, injektiokohdan parestesia, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan ihottuma ja injektiokohdan kutina. Injektiokohdan reaktiot olivat yleensä lieviä.

Avanteen komplikaatiot
Avanteen komplikaatioita raportoitiin 32,3 prosentilla glepaglutidia saaneista avannepotilaista. Noin 14 prosentissa tapahtumista tämä johti kirurgiseen toimenpiteeseen. Yleisimmin raportoituja avannekohdan komplikaatioita olivat lievä tai kohtalainen edeema / avannenipan laajentuminen. Muita avannekohdan komplikaatioita ovat muun muassa eryteema, verenvuoto, ulseraatio, infektio, ärsytys ja kipu.

Immunogeenisyys

Lääkevasta-aineita (ADA) havaittiin yhteensä 88 prosentilla glepaglutidilla hoidetuista potilaista. Vasta-aineet (esiintymistiheys ja titterit) saavuttivat huippunsa 12–24 viikon hoidon jälkeen, mitä seurasi laskeva trendi glepaglutidi-hoidon jatkuessa. Vastaavasti ihmisen GLP-2:n kanssa ristireagoivien vasta-aineiden, joita esiintyi 26 prosentilla potilaista, havaittiin häviävän ajan mittaan glepaglutidi-hoidon jatkuessa.

Kliinisesti merkityksellistä vasta-aineiden vaikutusta glepaglutidin farmakokinetiikkaan, vaikuttavuuteen tai turvallisuuteen ei todettu enintään 4,5 vuoden hoitojakson aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin kliinisessä kehitysvaiheessa tutkittu glepaglutidi-annos oli 96 mg:n ihon alle annettu kerta-annos, joka annettiin terveille tutkittaville. Suurin potilaille annettu glepaglutidi-annos oli 20 mg päivittäin ihon alle injektoituna 14 päivän ajan. Odottamattomia systeemisiä haittavaikutuksia ei havaittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX26

Vaikutusmekanismi

Glepaglutidi on pitkävaikutteinen GLP-2:n analogi. Glepaglutidi koostuu 39 aminohaposta. Kun glepaglutidia injektoidaan ihon alle, se muodostaa ihonalaiseen kudokseen varannon, josta glepaglutidi ja sen kaksi päämetaboliittia (kummatkin farmakologisesti aktiivisia GLP-2-agonisteja) vapautuvat.

GLP-2 on peptidi, jota erittävät L-solut, jotka sijaitsevat pääasiassa distaalisessa ileumissa ja paksusuolessa. GLP-2:lla on intestinotrofisia ominaisuuksia ja sen tiedetään lisäävän suoliston ja porttilaskimon verenkiertoa sekä estävän vatsahapon eritystä ja suoliston motiliteettia. Ei-kliinisissä tutkimuksissa glepaglutidin on osoitettu edistävän kasvua, joka johtaa suoliston limakalvon paksuuden ja pituuden kasvuun.
Kliinisessä vaiheen 2 tutkimuksessa SBS-potilailla glepaglutidin osoitettiin lisäävän suoliston epiteelin korkeutta ja kryptasyvyyttä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Funktionaalisissa *in vitro* -määrityksissä glepaglutidi on korkean affiniteetin GLP-2-reseptorin agonisti, jolla on reseptoriaktiivisuutta pikomolaarisella alueella. Glepaglutidin agonistiaktiivisuutta tukevat *in vivo* -tiedot, jotka osoittavat ohutsuolen massan ja pituuden merkittävän kasvun useilla eri eläinlajeilla ja annostuksilla.

Vaikutusmekanismin ja suoliston limakalvoon kohdistuvien troofisten vaikutusten perusteella näyttää olevan riski ohutsuolen ja/tai paksusuolen neoplasian lisääntymiseen (ks. kohta 4.4).

Imeytyminen suoliston kautta
Glepaglutidin kykyä parantaa imeytymistä suoliston kautta tutkittiin 18 aikuisella potilaalla, joilla oli SBS (13:lla suoliston toiminnan pettäminen ja 5:llä suolen vajaatoiminta). Tutkimus oli 21 vuorokautta kestänyt vaihtovuoroinen, kaksoissokkoutettu, yhden keskuksen annosmääritystutkimus, jossa tutkittavien saama vuorokausiannos oli joko 0,1 mg, 1 mg tai 10 mg (N = 12 per annosryhmä).

Toisesta tutkimuksesta (EASE-4) glepaglutidin vaikutusta imeytymiseen suoliston kautta arvioitiin 24 viikkoa sen jälkeen, kun 10 mg glepaglutidia oli annosteltu kerran viikossa kymmenelle SBS-potilaalle (kahdeksalla suoliston toiminnan pettäminen ja kahdella suolen vajaatoiminta).

Kummassakin tutkimuksessa imeytymiskapasiteetti suoliston kautta lisääntyi kliinisesti merkityksellisesti (mukaan lukien märkäpainon imeytyminen, energia ja elektrolyytit) 1 mg:n päivittäisillä, 10 mg:n päivittäisillä ja 10 mg:n viikoittaisilla annoksilla. EASE-4-tutkimuksessa märkäpainon imeytymisen osalta keskihajonnan mukainen muutos lähtötilanteesta viikolle 24 oli 398,4 (581,6) g/vrk ja energian imeytymisen osalta 1 037,7 (1 182,2) kJ/vrk. Suoliston imeytymiskapasiteetin parametrit suurentuivat samankaltaisella tavalla kummassakin tutkimuksessa.

Suoliston epiteeli
Plasman sitrulliinitasoja (GLP-2-reseptorin aktivoinnin biomarkkeri) ja enterosyyttimassaa mitattiin EASE-1-tutkimuksessa. Annoksesta riippuvainen kasvu lähtötilanteesta plasman sitrulliinitasoissa havaittiin glepaglutidi-annosryhmissä verrattuna lumelääkkeeseen 24 viikon hoidon jälkeen.

Sydämen elektrofysiologia
Glepaglutidi ei pidentänyt QT-väliä kliinisesti merkityksellisellä tavalla annoksella, joka on 10-kertainen suositeltuun annokseen nähden.

Kliininen teho ja turvallisuus

EASE-1-tutkimus
Kahdesti viikossa tai kerran viikossa annetun 10 mg:n glepaglutidi-annoksen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 24 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kolmen haaran monikeskustutkimuksessa (EASE-1-tutkimus) 106 SBS-potilaalla (satunnaistettuina suhteessa 1:1:1), jotka olivat riippuvaisia parenteraalisesta tuesta ja joiden tila pysyi vakaana sillä. Potilaat tarvitsivat parenteraalista tukea vähintään kolmena päivänä viikossa.

Potilaspopulaation keski-ikä oli 55 vuotta (ikähaarukka 20–82 vuotta), 25 potilasta oli yli 65-vuotiaita, 4 potilasta oli yli 75-vuotiaita ja 53,8 % oli naisia. Avanne oli 55 prosentilla (58/106) potilaista. Parenteraalisen tuen määrä väheni yleensä ajan mittaan kaikissa kolmessa hoitoryhmässä, mikä osoittaa vahvan annos-vastesuhteen. Tuen määrää voitiin vähentää eniten useammin toistuvalla

glepaglutidi-annostuksella. Kun glepaglutidia annettiin 10 mg kahdesti viikossa, tilastollisesti merkitsevä parenteraalisen tuen määrän lasku lähtötilanteesta verrattuna lumelääkkeeseen havaittiin 24 viikon jälkeen (taulukko 2 ja kuva 1).

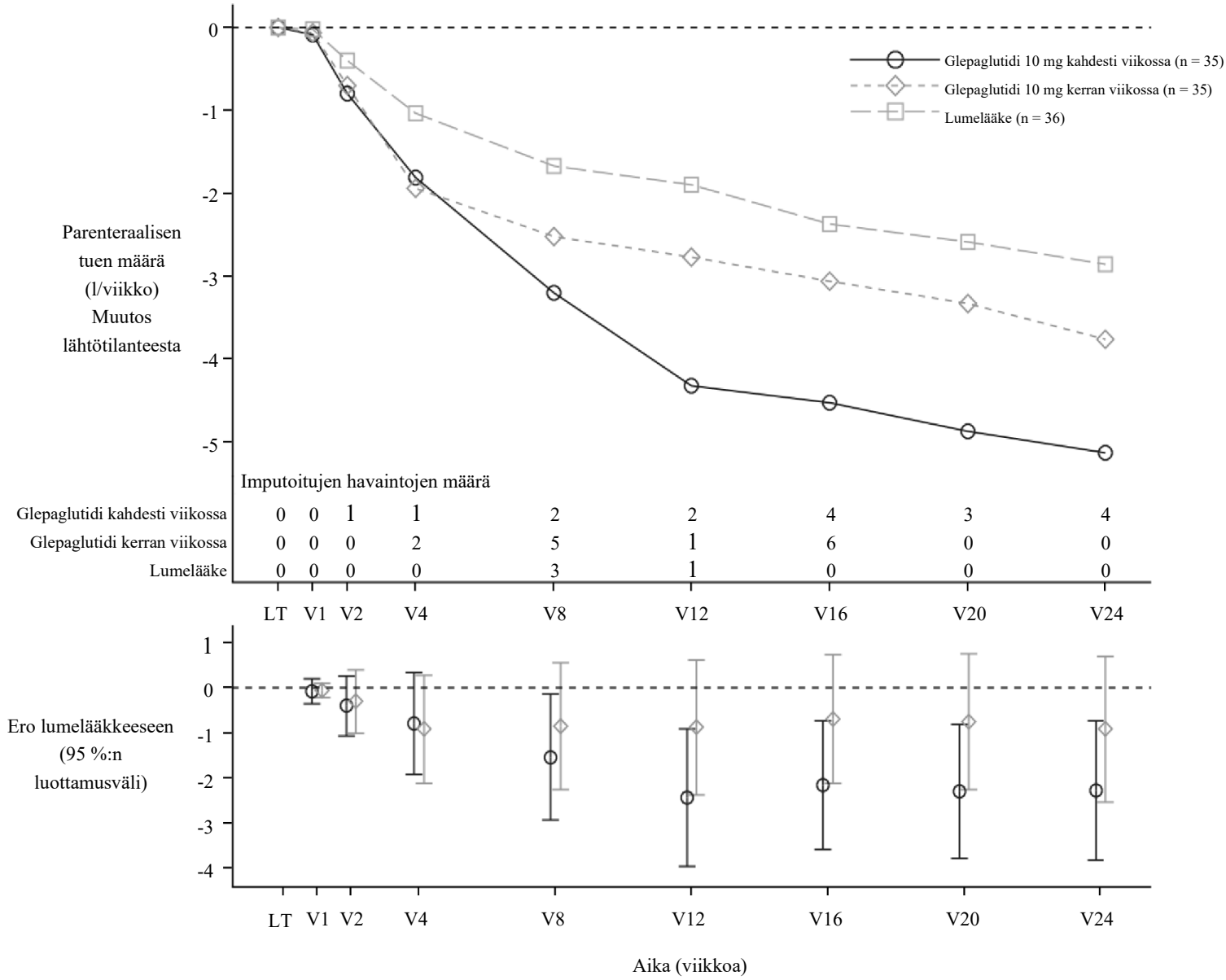
Viikolla 24 vieroitettiin 9 potilasta, joista 5 potilasta (14 %) oli saanut annoksen kahdesti viikossa ja 4 potilasta (11 %) kerran viikossa. Lumelääkeryhmässä ei vieroitettu yhtään potilasta.

Glepaglutidin 10 mg:n kerran viikossa annettava annos ei ole suositeltu annostus.

Taulukko 2: EASE-1-tutkimuksen tulokset viikolla 24

Päätepiste	**Glepaglutidi kahdesti viikossa annettuna (N = 35)**	**Lumelääke (N = 36)**	**Kahdesti viikossa annostelun ja lumelääkkeen ero [95 %:n luottamusväli] p-arvo**
Parenteraalisen tuen määrän muutos (l/viikko)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p = 0,0039
Potilaat, joiden viikoittaisen parenteraalisen tuen määrä väheni vähintään 20 % (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p = 0,0243
Potilaat, joiden parenteraalisen tuen tarve väheni enemmän kuin yhden päivän verran (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p = 0,0043

* NS: Ei tilastollisesti merkitsevä



Lyhenteet: N: potilaiden määrä täydessä analyysisarjassa; CR: puuttuvan tiedon korvaaminen copy reference -menetelmällä; MI: moni-imputointi.
Huomautukset: MMRM-malli sisältää hoitoryhmän, käynnin, osituskertoimen ja hoito käynnin mukaan -vuorovaikutuksen tekijöinä ja lähtötilanteen parenteraalisen tuen määrän (l/viikko) kovariaattina. Vaihtelun arviointi perustuu jäsentämättömään kovarianssimatriisiin hoitoryhmässä. Osituskerroin: viikoittaisen parenteraalisen tuen määrän tarpeet< 12 l/viikko ja >= 12 l/viikko.

Kuva 1 EASE-1 – Parenteraalisen tuen määrän (l/viikko) muutos lähtötilanteesta käynnin mukaan – hoitokäytäntö-estimandi – ensisijainen tilastoanalyysi (MI CR)

EASE-2-tutkimus
Pitkän aikavälin kliinistä turvallisuutta ja tehoa arvioidaan 114 SBS-potilaalla (96 EASE-1-tutkimuksen loppuun suorittanutta ja 18 uutta potilasta, jotka satunnaistettiin suoraan EASE-2-tutkimukseen).

EASE-1-tutkimuksen tulokset vahvistettiin 6 kuukauden kohdalla parenteraalisen tuen tilavuuden pienenemisellä lähtötilanteesta -5,4 l/viikko, kun glepaglutidin annos oli 10 mg kahdesti viikossa. Määrän väheneminen säilyi 2 vuoteen saakka keskimääräisen parenteraalisen tuen tilavuuden

vähennyksen ollessa 6,4 l/viikko 28 potilaalla, jotka olivat jatkaneet hoitoa glepaglutidin annoksella 10 mg kahdesti viikossa 2 vuoteen saakka.

Parenteraalisen tuen tarpeen vähenemistä ≥ 1 päivällä/viikko havaittiin 61,7 prosentilla potilaista, jotka saivat 10 mg glepaglutidia kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan, 60,0 prosentilla 12 kuukauden kuluttua ja 67,9 prosentilla 24 kuukauden kuluttua.

Vähintään 20 prosentin pieneneminen lähtötilanteesta viikoittaisessa parenteraalisen tuen määrässä havaittiin 74,5 prosentilla potilaista 6 kuukauden jälkeen, 85,7 prosentilla 12 kuukauden jälkeen ja 92,9 prosentilla 24 kuukauden jälkeen ryhmässä, jonka tutkittavat saivat 10 mg glepaglutidia kahdesti viikossa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zeydovio-valmisteen käytöstä lyhytsuolioireyhtymän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Glepaglutidin ihon alle annostelun jälkeen huippualtistus saavutettiin 4–36 tunnissa kerran viikossa annettuna ja 4–24 tunnissa kahdesti viikossa annettuna. Vakaa tila saavutettiin 2–3 viikon glepaglutidi-hoidon jälkeen.

Huippualtistuminen SBS-potilailla pitkän aikavälin hoidossa 10 mg:n glepaglutidi-annoksella kahdesti viikossa annettuna enintään 4,5 vuoden ajan oli 4 731 pmol/l (geometrinen C_{max}-keskiarvo alueella [1 755; 13 510]), kun taas 96 mg:n enimmäisannos glepaglutidia kerta-annoksena terveelle tutkittavalle annosteltuna sai aikaan huippualtistuksen 73 677 pmol/l (geometrinen C_{max}-keskiarvo alueella [42 934; 155 908]). Korkeampia annostasoja ja -altistuksia ei ole tutkittu.

Glepaglutidi metabolisoituu laajalti ihonalaisessa varannossa, mikä saa aikaan alhaisen (0,5 %) absoluuttisen kanta-aineen hyötyosuuden ihon alle injektoinnin jälkeen. Merkittäviä määriä aktiivisia metaboliitteja M1:tä ja M2:ta vapautuu varannosta, ja kun vakaa tila saavutetaan, viikoittainen kumulatiivinen altistus ($AUC_{0\text{-}168h}$) M1:lle ja M2:lle ylittää kantayhdisteen vastaavan arvon 1,8-kertaisesti (M1) ja 21-kertaisesti (M2) kahdesti viikossa annosteltuna. Tämä saa aikaan huomattavasti ja farmakologisesti oleellisesti suuremman glepaglutidin hyötyosuuden verrattuna kantayhdisteen absoluuttiseen hyötyosuuteen.

Kokonais-glepaglutidin kertymissuhde on noin 1,7 kahdesti viikossa annosteltuna. Glepaglutidin vasta-aineilla on merkityksetön vaikutus tähän suhteeseen.

Jakautuminen

Laskimoinjektion jälkeen kanta-aineen jakautumistilavuus (V_{SS}) vakaassa tilassa on 14,0 l. Samankaltaisten jakautumisen alhaisten määrien kanta-aineen, M1:n ja M2:n laskimoinjektion jälkeen katsottiin viittaavan jakautumiseen ekstrasellulaaritilaan (eläimillä tehdyistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella).

Biotransformaatio

Glepaglutidin ihonalaisen injektion jälkeen aktiivisia metaboliitteja muodostuu karboksiterminaalisen proteolyyttisen hajoamisen kautta. Kokonais-glepaglutidi kattaa kanta-aineen, M1:n ja M2:n. Kaikki metaboliitit ovat voimakkaita GLP-2-agonisteja *in vitro*.

Glepaglutidi, M1 ja M2 metabolisoituvat edelleen pieniksi peptideiksi katabolisten reittien kautta, ja nämä metabolisoituvat edelleen vapaiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Tärkein eliminaatioreitti on proteolyyttinen metabolia.

Glepaglutidin 10 mg:n annoksen arvioitu efektiivinen puoliintumisaika SBS-potilaille ihon alle kahdesti viikossa annettuna on noin 70 tuntia.

Laskimoon annon jälkeen terveillä tutkittavilla glepaglutidin kanta-aineen puhdistuma oli 5,72 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä tutkittavilla kokonaisaltistuminen (AUC) glepaglutidille suureni suhteessa annokseen 24 mg:n kerta-annokseen saakka ja vakaassa tilassa kerran viikossa annettaessa annosvälillä 5–10 mg. annettaessa.

Osapopulaatioiden farmakokinetiikka

Havaitun datan ja populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä (tutkittu ikähaarukka 18–82 vuotta), sukupuolella, painolla (tutkittu painohaarukka 42,4–107 kg), etnisellä taustalla ja munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteella (lievä, keskivaikea, vaikea) ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaiheen 1 tutkimuksessa tutkittiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta glepaglutidin farmakokinetiikkaan 10 mg:n glepaglutidi-annoksen ihon alle annon jälkeen. Vaikealla munuaisten vajaatoiminnalla / loppuvaiheen munuaistaudilla ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta glepaglutidin farmakokinetiikkaan. Ks. kohta 4.2.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella glepaglutidin farmakokinetiikassa ei tapahdu kliinisesti oleellista muutosta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Tietoja on saatavilla vain vähän potilaista, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Ks. kohta 4.2.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten tulokset eivät viittaa siihen, että glepaglutidi estäisi tai indusoisi CYP450-entsyymejä tai että sillä olisi potentiaalia estää ihmisen lääkeaineiden kuljettajaproteiineja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimukset tehtiin rotilla ja hiirillä. Hiirillä glepaglutidi ei aiheuttanut neoplastisia kasvaimia ruoansulatuskanavassa. Rotilla havaittiin adenoomaa ja adenokarsinoomaa pohjukkaissuolessa käytettäessä alinta annosta (0,2 mg/kg/vrk), mikä vastaa vähintään nelinkertaista altistumistasoa ihmisille käytettävään annostukseen verrattuna.

Fibrosarkoomia havaittiin injektiokohdissa kaikilla annostasoilla urosrotilla ja -hiirillä, ja näiden katsotaan olevan reaktio krooniseen kudosärsytykseen ja tulehdukseen jyrsijöillä. Näitä kasvaimia ei havaittu naaraspuolisilla eläimillä, ja niiden merkitys on todennäköisesti vähäinen ihmisten kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
Mannitoli
L-arginiini (pH:n säätöön)
Etikkahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä. Älä säilytä lähellä jääkaapin kylmäelementtiä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml liuosta lasisessa (tyypin I lasi) esitäytetyssä ruiskussa, johon on kiinnitetty 29 G:n ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jäykkä neulasuojus (polypropyleeni) ja kumimäntä (bromobutyyli).

Esitäytetty ruisku on koottu kertakäyttöiseen esitäytettyyn kynään, joka on valmistettu polykarbonaatista (PC), polyoksymetyleenistä (POM) ja akryylinitriilibutadieenistyreenistä (ABS).

Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Kerta-annoksen sisältävä esitäytetty kynä on vain kertakäyttöön.

Esitäytetty kynä on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdelle henkilölle.

Zeydovio-valmistetta ei tule käyttää, jos liuos ei näytä kirkkaalta, värittömältä ja näkyvistä hiukkasista vapaalta.

Zeydovio-valmistetta ei tule käyttää, jos se on päässyt jäätymään.

Pakkausselosteen lopussa olevia lääkevalmisteen käyttöohjeita on noudatettava huolellisesti.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2075/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – ESITÄYTETTY KYNÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeydovio 10 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
glepaglutidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 10 mg glepaglutidia (asetaattina) 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, mannitoli, L-arginiini, etikkahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä. Älä säilytä lähellä jääkaapin kylmäelementtiä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2075/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zeydovio

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ETIKETTI – ESITÄYTETTY KYNÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zeydovio 10 mg injektio
glepaglutidi
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

Zealand Pharma A/S

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zeydovio 10 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
glepaglutidi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zeydovio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zeydoviota
3. Miten Zeydoviota käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zeydovion säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zeydovio on ja mihin sitä käytetään

Zeydovion sisältämä vaikuttava aine on glepaglutidi. Sitä käytetään lyhytsuolioireyhtymän (SBS) hoitoon aikuisilla. SBS on tila, jossa henkilö on menettänyt huomattavan osan ohutsuolestaan leikkauksen tai sairauden vuoksi. Koska ohutsuoli vastaa ravintoaineiden, nesteiden ja vitamiinien imeytymisestä ruoasta, suolen pienentynyt koko tarkoittaa, että keho ei saa riittävästi tarvitsemiaan ravintoaineita.

Zeydovion vaikuttava aine glepaglutidi on suunniteltu jäljittelemään kehossa olevaa hormonia nimeltä glukagonin kaltainen peptidi 2 (GLP-2), joka auttaa ylläpitämään suoliston terveyttä. Tämä auttaa parantamaan ravintoaineiden ja nesteiden imeytymistä ruoasta ja juomista suolistossa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zeydoviota

Älä käytä Zeydoviota
- jos olet allerginen glepaglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on syöpä tai jos sinulla epäillään olevan syöpä
- jos sinulla on ollut ruoansulatuskanavan (elimistön osa, joka sulattaa ruokaa, imeyttää ravintoaineita ja poistaa kuonaa kehosta) syöpä viimeisten 5 vuoden aikana. Tämä sisältää syövät, jotka vaikuttavat maksaan, sappirakkoon tai sappiteihin tai haimaan.

Älä käytä Zeydoviota, jos jokin edellä mainituista kohdista pätee sinuun. Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Zeydoviota, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Zeydoviota

- jos maksan toimintasi on vakavasti heikentynyt
- jos sinulla on sairaus, joka vaikuttaa sydämeesi tai verisuoniisi (sydän- ja verisuonitauti), kuten korkea verenpaine (hypertensio) tai heikko sydän (sydämen vajaatoiminta). Näiden merkkejä voivat olla äkillinen painon nousu, kasvojen tai nilkkojen turvotus ja hengenahdistus.

Jos mikä tahansa edellä mainituista pätee sinuun tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Zeydoviota. Lääkärisi huomioi nämä tekijät määrätessään tätä lääkettä.

Lääkärintarkastukset ennen Zeydovio-hoitoa ja sen aikana

Polyyppeja voi muodostua vatsan, ohutsuolen ja paksusuolen sisäpinnalle. Niiden mahdollisuus tarkistetaan tekemällä vatsan ja suoliston tähystys, jossa nähdään, onko sinulla polyyppeja.

Ennen kuin aloitat Zeydovion käytön lääkärisi tarkastaa vatsasi, ohutsuolesi ja paksusuolesi polyyppien varalta. Jos polyyppeja löytyy, ne poistetaan.

On suositeltavaa, että lääkärisi suorittaa nämä tarkastukset kerran vuodessa kahden ensimmäisen vuoden aikana Zeydovio-hoidon aloituksesta ja sen jälkeen vähinään viiden vuoden välein.

Jos polyypista löytyy syöpä, lääkärisi pyytää sinua lopettamaan lääkkeen käytön.

Suoliston kapeneminen ja/tai tukkeutuminen: Suoliston kapenemista ja/tai tukkeutumista on raportoitu glepaglutidin käytön yhteydessä. Jos sinulle kehittyy suoliston kapeneminen tai tukos, lääkärisi pyytää sinua lopettamaan Zeydovion käytön vähäksi aikaa. Voit ehkä jatkaa sen käyttöä, kun ongelma on mennyt ohi, jos lääkärisi pitää sitä asianmukaisena. Jos suoliston kapeneminen tai tukkeutuminen uusiutuu, lääkärisi tulee harkita, pitäisikö sinun jatkaa Zeydovio-hoitoa.

Sappirakon ja sappiteiden tauti: Sappirakkotulehdusta, sappiteiden tulehdusta ja sappikiviä on raportoitu potilailla, jotka käyttävät samaan lääkeluokkaan kuuluvia lääkkeitä kuin Zeydovio. Lääkärisi seuraa maksasi ja sappirakkosi toimintaa. Jos huolestuttavia muutoksia löydetään, lääkärisi voi järjestää sappirakon ja/tai sappiteiden kuvantamistutkimuksen ja harkita, pitäisikö sinun jatkaa Zeydovio-hoitoa.

Haimatulehdus (pankreatiitti): Haimatulehdustapauksia (pankreatiitti) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Zeydovio-hoitoa. Jos sinulle kehittyy haimatulehdus, lääkärisi päättää, pitäisikö sinun jatkaa Zeydovio-hoitoa.

Kehon nesteet ja elektrolyytit

Lääkärisi valvoo kehon neste- ja elektrolyyttitilannettasi erityisesti silloin, kun aloitat tai lopetat Zeydovio-hoidon. Tämä johtuu siitä, että epätasapaino voi aiheuttaa nesteylimäärää (tila, jossa keho sisältää enemmän nestettä kuin se voi hallita) tai nestehukan (tila, jossa kehossa ei ole tarpeeksi nestettä).

Jos sinulla on sydänsairaus (kuten sydämen vajaatoiminta tai korkea verenpaine), lääkärisi seuraa sinua nesteiden kehoon kertymisen varalta. Ota heti yhteyttä lääkäriisi, jos havaitset äkillistä painon nousua, turvotusta kasvoissasi tai nilkoissasi ja/tai hengitysvaikeuksia. Tipparuokintaasi (suonensisäinen tuki) pitää ehkä muuttaa, jos nesteen kertymisestä tulee ongelma.

Tipparuokintaasi (suonensisäinen tuki) tulee vähentää asteittain eikä sitä tule lopettaa äkillisesti, sillä tämä voi lisätä nestehukan riskiä. Nestehukka voi aiheuttaa akuutteja munuaisvaivoja. Ota yhteyttä lääkäriisi, jos huomaat nestehukan oireita. Niitä ovat muun muassa voimakas janon tunne, pyörrytyksen tai heikotuksen tunne, kuiva suu tai tavallista pienempi virtsan määrä tai tumma virtsan väri. Tipparuokintaasi voi olla tarpeen muuttaa.

Muut tarkastukset

Lääkärisi seuraa erityisen tarkasti
- vatsasi toimintaa
- merkkejä, jotka ovat osoitus ongelmista maksassasi, sappirakossasi, sappiteissä ja haimassa.

Jos lääkärisi huomaa tärkeitä muutoksia, lisätarkastuksia voidaan tarvita päättämään, pitäisikö sinun jatkaa Zeydovio-hoitoa.

Lapset ja nuoret
Zeydoviota ei pidä käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Zeydovio
Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Zeydovio voi lisätä muiden lääkkeiden imeytymistä suolistossa. Tämä koskee erityisesti sellaisia lääkeaineita, joiden marginaali turvallisen ja haitallisen annoksen välillä on pieni. Lääkärisi pitää ehkä muuttaa muiden lääkkeidesi annostusta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys
Jos olet raskaana tai imetät, on suositeltavaa välttää Zeydovion käyttöä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja työkalujen tai koneiden käyttö
Zeydovio ei vaikuta kykyyn ajaa ja käyttää koneita.

3. Miten Zeydoviota käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. Hoitosi aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta lyhytsuolioireyhtymän hoidosta.

Suositeltu Zeydovio-annos on 10 mg otettuna kahdesti viikossa niin, että annosten välillä on 3–4 päivää.

Zeydovio on saatavilla kerta-annoksen sisältävässä esitäytetyssä kynässä.

- Pistä 10 mg:n Zeydovio-annos ihon alle vatsan tai reisien alueelle.
- Älä pistä Zeydoviota suoneen tai lihakseen.
- Aina, kun käytät Zeydoviota, valitse eri kohta kuin mihin pistit viimeksi.
- Älä anna kynääsi muiden ihmisten käyttöön.

Lue tämän pakkausselosteen lopussa olevat käyttöohjeet ja noudata niitä huolellisesti ennen kuin käytät esitäytettyä kynää.

Jos käytät enemmän Zeydoviota kuin sinun pitäisi
Jos pistät enemmän Zeydoviota kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Jos unohdat käyttää Zeydoviota
Jos annos jää väliin, ota se niin pian kuin muistat. Ota seuraava annos alkuperäisen suunnitelman mukaisesti. Älä ota kahta annosta samana päivänä.

Jos lopetat Zeydovion käytön
Jatka tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkärisi määrää sitä sinulle. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärisi kanssa, koska äkillinen lopettaminen voi muuttaa nestetasapainoasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset
Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)
- Allergiset reaktiot (yliherkkyys). Ota yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun välittömästi, jos sinulla ilmenee jotain seuraavista oireista: äkilliset hengitysvaikeudet tai hengenahdistus; turvotus (kasvot, huulet, kieli tai kurkku); kurkun kireys tai nielemisvaikeudet; vaikea ihottuma, nokkosihottuma tai kutina, erityisesti jos levinnyt laajalle; huimaus, pyörtyminen, nopea tai epäsäännöllinen syke. Nämä oireet voivat olla hengenvaarallisia ja vaativat välitöntä hoitoa.
- Suoliston ahtauma ja/tai tukos. Ota yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun välittömästi, jos sinulla ilmenee oireita kuten voimakasta vatsakipua, oksentelua, kramppeja, vatsan tai avanteen alueen turvotusta ja ummetusta.
- Haimatulehdus (pankreatiitti). Ota yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun välittömästi, jos koet voimakasta kipua ylävatsassa, pahoinvointia, oksentelua, syömisen jälkeen pahenevaa kipua ja kuumetta.
- Sapen vähentynyt virtaus sappirakosta ja/tai sappirakkotulehdus (kolekystiitti). Ota yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun välittömästi, jos sinulla ilmenee oireita kuten ihon ja silmien valkuaisten keltaisuutta, kutinaa, tummaa virtsaa ja vaaleita ulosteita tai kipua vatsan keskellä tai ylhäällä oikealla puolella.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
- Sappiteiden infektio tai tulehdus (kolangiitti). Ota yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos sinulla ilmenee kuumetta ja vilunväristyksiä, kipua vatsan yläosan oikealla puolella, ihon tai silmän valkuaisten keltaisuutta, tummaa virtsaa ja vaaleaa tai savenväristä ulostetta, pahoinvointia tai oksentelua, heikotusta tai huonovointisuutta.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)
- Nesteretentio/nesteylimäärä
- Oksentelu
- Vatsakipu
- Turvotus (vatsan turpoaminen)
- Huonovointisuus (pahoinvointi)
- Pistoskohdan punoitus, kipu tai turvotus
- Avannekomplikaatiot (keinotekoinen aukko, joka ohjaa ulosteen tai virtsan pois kehosta), avannekipu, avanteen turvotus, punoitus ja avannehaavauma.

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)
- Polyypit (pienet poikkeavat kasvamat) paksusuolessa
- Polyypit mahalaukussa
- Ummetus

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)
- Polyypit ohutsuolen ensimmäisessä osassa (pohjukaissuolessa)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zeydovion säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja esitäytetyn kynän merkinnässä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa 2–8 °C.
Ei saa jäätyä. Älä säilytä lähellä jääkaapin kylmäelementtiä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos liuos ei näytä kirkkaalta, värittömältä ja näkyvistä hiukkasista vapaalta .

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Hävitä koko käytetty kynä särmäisjäteastiaan.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zeydovio sisältää
Vaikuttava aine on glepaglutidi (asetaattisuolan muodossa). Jokainen kerta-annoksen sisältävä esitäytetty kynä sisältää 10 mg glepaglutidia (asetaattisuolana) 0,5 ml:ssa liuosta.
Muut aineet ovat: L-histidiini, mannitoli, L-arginiini, etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Zeydovio on kirkas, väritön liuos.

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta lasisessa (tyypin I lasi) esitäytetyssä ruiskussa, johon on kiinnitetty 29 G:n ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, jäykkä neulasuojus (polypropyleeni) ja kumimäntä (bromobutyyli).

Esitäytetty ruisku on koottu kertakäyttöiseen esitäytettyyn kynään, joka on valmistettu polykarbonaatista (PC), polyoksymetyleenistä (POM) ja akryylinitriilibutadieenistyreenistä (ABS).

Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Tanska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

KÄYTTÖOHJEET

Zeydovio 10 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
glepaglutidi

Lue nämä ohjeet ennen kynän käyttöä. Noudata ohjeita tarkasti injektion aikana.

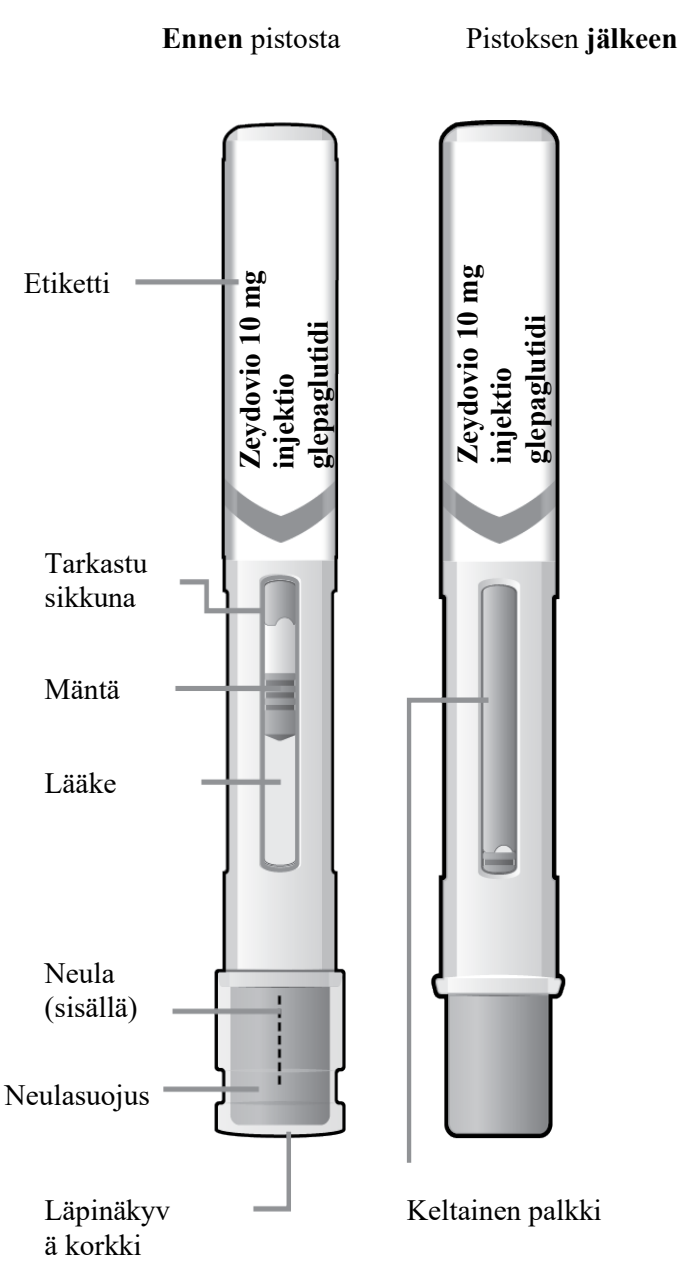
Jokainen esitäytetty Zeydovio-kynä sisältää yhden 10 mg:n annoksen glepaglutidia, ja se tulee injektoida ihon alle.

Kynä on tarkoitettu vain kertakäyttöön, eikä sitä voi käyttää uudelleen.

Kynässä on tarkastusikkuna lääkkeen tarkastamista ja pistoksen etenemisen seuraamista varten.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Kynän osat



Keltainen palkki täyttää tarkastusikkunan pistoksen jälkeen. Neulasuojus liukuu alas neulan päälle ja lukittuu.

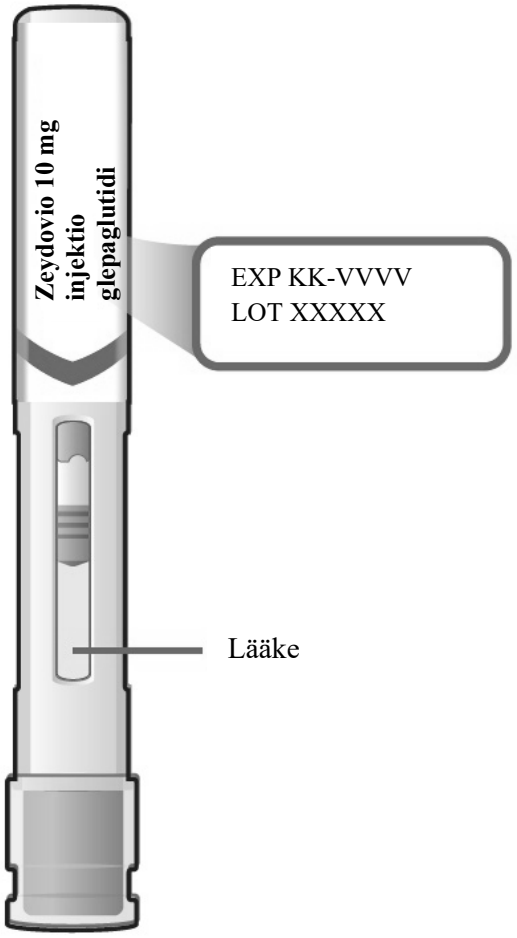
Tärkeitä tietoja

- **Älä** käytä kynää uudelleen.
- **Älä koskaan anna** kynääsi muiden käyttöön.
- **Älä** käytä kynääsi, jos
    - läpinäkyvä korkki puuttuu tai se ei ole kunnolla kiinni
    - kynä näyttää vioittuneelta
    - etikettiin ja pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivä (EXP) on ohitettu.
- **Älä** poista läpinäkyvää korkkia ennen lääkkeen injektoimista.

Säilytys

Katso pakkausselosteen kohta 5 ”Zeydovion säilyttäminen”.

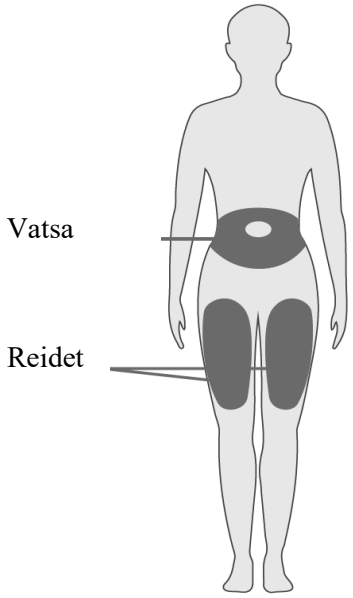
Pidä kynä pois lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Injektion valmistelu	
1. Tarkista kynä Tarkista kynä ja varmista, että ✓ lääkkeen nimi on oikein ✓ lääke on kirkasta EIKÄ sisällä hiukkasia (ilmakuplat ovat normaaleja) ✓ viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP) EI OLE ohitettu ✓ vaurion merkkejä ei ole.	

2. Valitse ja puhdista pistoskohta

a. Valitse pistoskohta reidestä tai vatsasta (ainakin 5 cm etäisyydellä navasta). Valitse eri kohta kuin mihin viimeksi pistit.

Älä pistä kohtaan, jossa iho on arka, ruhjeilla, punainen, kova tai arpeutunut, tai alueelle, jolla on arpijuopia.
Älä pistä vaatteiden läpi.



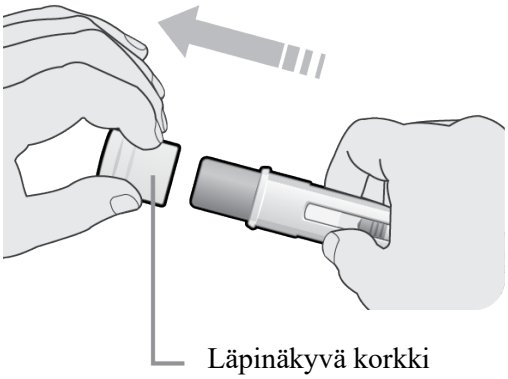
b. Poista pistoskohdan peittävät vaatteet ihon paljastamiseksi.

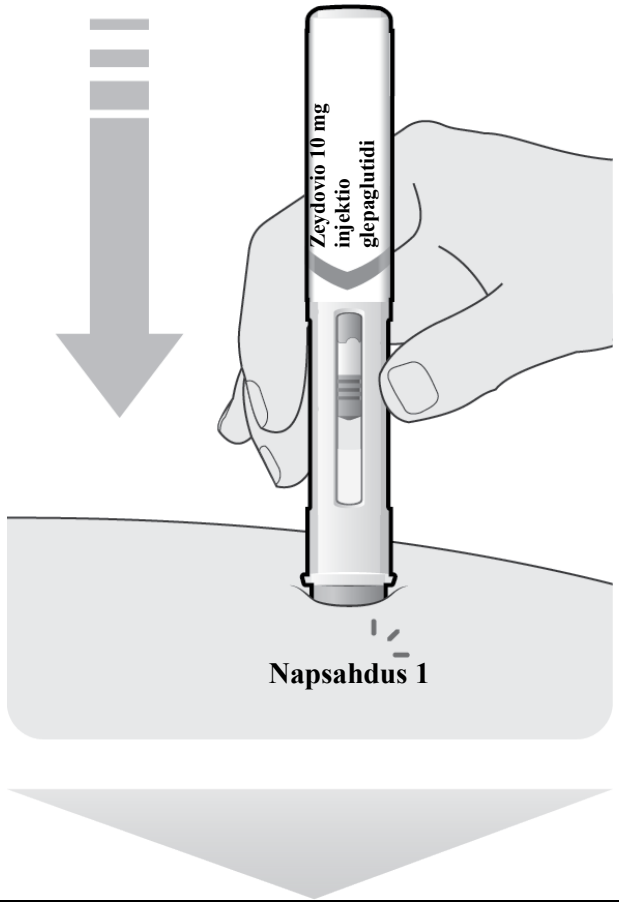
c. Puhdista pistoskohta lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan antamien ohjeiden mukaisesti.

3. Irrota läpinäkyvä korkki

Vedä läpinäkyvä korkki suoraan irti kynästä. Korkkia ei pidä kiinnittää takaisin kynään sen jälkeen, kun se on poistettu.

Älä koske neulasuojukseen välttääksesi neulanpiston aiheuttaman vamman.

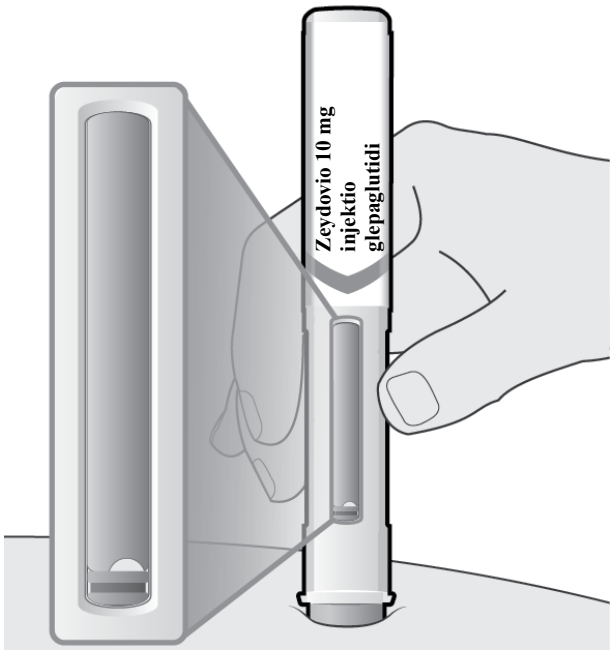


Injektion suorittaminen	
4. Suorita pistos (kestää 5–10 sekuntia) a. Työnnä kynä suoraan alas ja pidä sitä ihoa vasten, kunnes neulaa ei enää näy. Saatat kuulla napsahduksen.	 **Napsahdus 1**

b. Pidä kynää alhaalla, kunnes keltainen palkki täyttää tarkastusikkunan. Tarkista, että keltainen palkki on lakannut liikkumasta.

Saatat kuulla toisen napsahduksen.

Älä liikuta, kierrä tai vaihda kynän kulmaa injektion aikana.

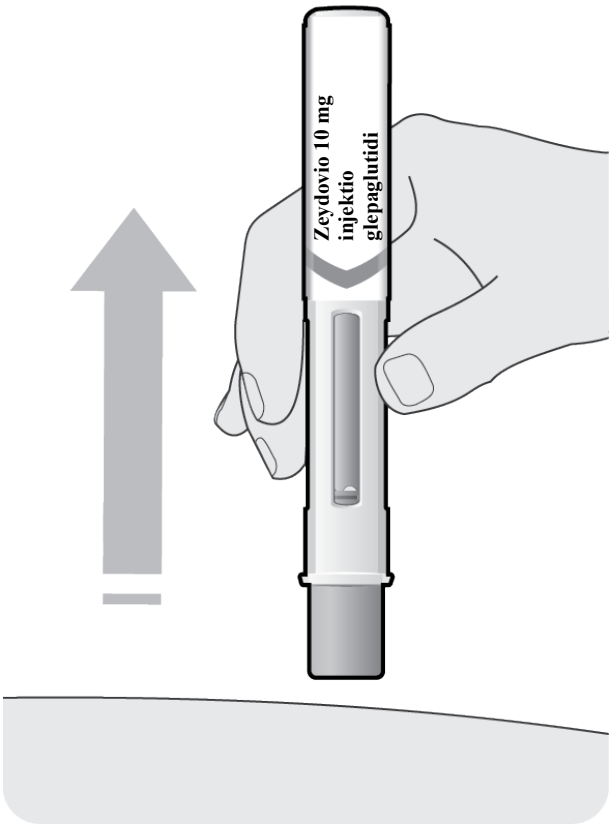


Napsahdus 2

c. Nosta kynä hitaasti suoraan ylös pois iholta. Nostamisen jälkeen neulasuojus liukuu alas neulan päälle ja lukittuu.

Älä poista kynää ennen kuin koko annos on annettu.

Älä yritä kiinnittää läpinäkyvää korkkia takaisin kynään.



Käytetyn kynän hävittäminen	
Muita tietoja Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa. Hävitä koko käytetty kynä särmäisjäteastiaan.	