I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeydovio 10 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg glepaglutidot (acetát formájában) tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós tollanként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta, színtelen oldat, amelynek pH-ja 6,5–7,5, ozmolalitása pedig 200–380 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zeydovio rövidbél-szindrómában (SBS) szenvedő felnőttek kezelésére javallott. A betegeknek a műtét utáni béladaptációs időszakot követően stabil állapotban kell lenniük.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a rövidbél-szindróma kezelésében jártas egészségügyi szakember felügyelete mellett kell megkezdeni.

A Zeydovio-kezelést addig nem szabad megkezdeni, amíg megalapozottan nem feltételezhető, hogy a beteg a béladaptációs időszakot követően stabil állapotban van, és amíg a beteg parenterális folyadék- és tápanyagpótlása optimalizálásra nem került. Ezen felül a kezelés megkezdése előtt teljes vastagbél kolonoszkópiát és felső gyomor-bél rendszeri endoszkópiát (vagy alternatív képalkotó vizsgálatot) kell végezni, szükség szerint a polipok eltávolításával (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Felnőttek

A glepaglutid ajánlott dózisa 10 mg, hetente kétszer beadva.

A kezelés hatását 6 hónap elteltével ki kell értékelni. Ha 6 hónap elteltével nem érhető el általános javulás, mérlegelni kell egy alternatív kezelésre való áttérést, vagy a GLP-2-analóggal végzett kezelés teljes abbahagyását.

A kezelés folytatását azoknál a betegeknél ajánlják, akiknél már elhagyták a parenterális táplálást.

Kimaradt dózis
Ha egy dózist kihagynak, a Zeydovio-t a lehető leghamarabb be kell injektálni, a következő dózist pedig a szokásosan ütemezett napon kell beadni. Ugyanazon a napon nem szabad két dózist beadni.

A kezelés nyomon követése
A klinikai értékelés során figyelembe kell venni az egyéni kezelési célokat és a beteg preferenciáit. A hatásosságot és a biztonságosságot – a klinikai kezelési irányelveknek megfelelően – minden beteg esetében folyamatosan és szorosan figyelemmel kell kísérni. A glepaglutid-kezelés során a beteg testtömegét és tápláltsági állapotát szorosan figyelemmel kell kísérni a megfelelő tápanyagpótlás biztosítása érdekében.

A kezelés megkezdését követő első 2 évben évente egyszer, majd legalább 5 éves időközönként ajánlott kontroll kolonoszkópiát és felső endoszkópiát (vagy alternatív képalkotó vizsgálatot) végezni (lásd 4.4 pont).

A kezelés abbahagyása
A glepaglutid abbahagyása folyadék- és elektrolit-egyensúlyzavart okozhat. A glepaglutid-kezelést abbahagyó betegeknél ajánlott a folyadék- és elektrolitstátusz figyelemmel kísérése (lásd 4.4 pont). A glepaglutid-kezelést abba kell hagyni, ha a beteg állapotában nem érhető el általános javulás.

Idősek
65 év feletti betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására (közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott adatok állnak rendelkezésre). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében adatok nem állnak rendelkezésre. Óvatosságra van szükség, ha ezeket a betegeket glepaglutiddal kezelik (lásd 5.2 pont).

Bélelégtelenség
A glepaglutid-kezelés során enterális autonómiát elérő betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására. Korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a glepaglutid-kezelés bélelégtelenséggel élő, SBS-ben szenvedő betegeknél történő megkezdésével kapcsolatban.

Gyermekek és serdülők
A glepaglutid biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

A Zeydovio-t hetente kétszer, két dózis között 3–4 napos szünetet tartva, szubkután injekció formájában kell beadni az egyadagos, előretöltött injekciós toll segítségével.

A Zeydovio-t szubkután kell beadni a hasba vagy a combba az előretöltött injekciós toll segítségével. Javasolt az injekció beadási helyét megváltoztatni a kiválasztott területen (comb vagy has) belül.

Az alkalmazás előtti kezeléssel kapcsolatos információkat lásd a 6.6 pontban.

A gyógyszer alkalmazására vonatkozó utasításokat a betegtájékoztató végén található, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című részben találja.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy gyanított rosszindulatú daganat.

Olyan betegek, akiknek az elmúlt öt évben rosszindulatú gyomor-bél rendszeri daganatuk volt, beleértve a májat és epeutakat, valamint a hasnyálmirigyet is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Colorectalis neoplasia
A glepaglutid-kezelés megkezdésekor kolonoszkópiát kell végezni és el kell távolítani a polypokat. A kezelés megkezdését követő első 2 évben évente egyszer, majd legalább 5 éves időközönként kolonoszkópiát ajánlott végezni. A beteg jellemzői és társbetegségei alapján egyénileg kell értékelni, hogy szükséges-e az ellenőrzés gyakoriságának növelése. Lásd még 5.1 pont. Polyp észlelése esetén a polypok nyomon követésére vonatkozó jelenlegi irányelvek betartása ajánlott. Rosszindulatú daganat esetén a glepaglutid-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Gyomor- és vékonybél-neoplasia
A glukagon-szerű peptid-2 (GLP-2) analógokkal végzett klinikai vizsgálatok során gyomor- és vékonybélpolypokról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ezért a glepaglutid-kezelés megkezdésekor, a kezelés első 2 évében évente egyszer, majd legalább 5 éves időközönként felső gyomor-bél rendszeri endoszkópiát vagy egyéb képalkotó vizsgálatot ajánlott elvégezni. Ha polypot észlelnek, azt el kell távolítani. Rosszindulatú gyomor-bél rendszeri daganat esetén a glepaglutid-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

Intestinalis stenosis és/vagy obstructio
A glepaglutiddal végzett klinikai vizsgálatok során intestinalis stenosisról és/vagy obstructioról számoltak be (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél intestinalis stenosis és/vagy obstructio alakul ki, a glepaglutid-kezelés ideiglenes felfüggesztése ajánlott. A glepaglutid-kezelés klinikai javallat esetén újrakezdhető, ha az elzáródásos tünetek megszűnnek. Rekurrens intestinalis stenosis és/vagy stoma obstructio esetén újra kell értékelni a glepaglutid-kezelés folytatásának szükségességét.

Epehólyag- és epeúti betegségek
A GLP-2-analógokkal végzett klinikai vizsgálatok során cholecystitisről, cholangitisről (lásd 4.8 pont) és cholelithiasisról számoltak be. A máj és az epehólyag funkcióinak monitorozása ajánlott. Ha klinikailag jelentős változások figyelhetők meg, további vizsgálat ajánlott, beleértve az epehólyag és/vagy az epeutak képalkotó vizsgálatát, és újra kell értékelni a glepaglutid-kezelés folytatásának szükségességét.

Hasnyálmirigy-betegség
A glepaglutiddal végzett klinikai vizsgálatok során hasnyálmirigy-gyulladásról számoltak be (lásd 4.8 pont). Hasnyálmirigy-gyulladás esetén újra kell értékelni a kezelés folytatásának szükségességét.

Folyadék- és elektrolit-egyensúlyzavar
A folyadék-túlterhelés vagy dehydratio elkerülése érdekében a glepaglutidot alkalmazó betegeknél gondosan kell beállítani a parenterális támogatást. A kezelés teljes időtartama alatt, különösen a kezelés kezdetén és a kezelés abbahagyása után gondosan figyelemmel kell kísérni az elektrolit-egyensúlyt és a folyadékstátuszt.

A glepaglutid klinikai vizsgálatai során folyadék-túlterhelésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeket – különösen a szív- és érrendszeri betegségben (pl. szívelégtelenségben és magasvérnyomás-betegségben) szenvedőket – figyelemmel kell kísérni folyadék-túlterhelés szempontjából, és azt kell nekik tanácsolni, hogy hirtelen testtömeg-gyarapodás, arcduzzanat,

bokaduzzanat és/vagy légszomj esetén forduljanak orvosukhoz. Ha klinikailag releváns folyadék-túlterhelés lép fel, a parenterális támogatást módosítani kell.

Dehydratio
A rövidbél-szindrómával élő betegek hajlamosak a dehydratióra, amely akut veseelégtelenséghez vezethet. A glepaglutidot kapó betegeknél a parenterális támogatást óvatosan kell csökkenteni, és nem szabad hirtelen abbahagyni. A parenterális támogatás csökkentését követően fel kell mérni a beteg folyadékstátuszát, és szükség szerint megfelelő korrekciót kell végezni.

A kezelés abbahagyása
A glepaglutid-kezelés abbahagyása folyadék- és elektrolit-egyensúlyzavart okozhat. A glepaglutid-kezelést abbahagyó betegeknél ajánlott a folyadék- és elektrolitstátusz monitorozása.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek
Azokat a betegeket, akik egyidejűleg olyan szájon át alkalmazott gyógyszereket kapnak, amelyek adagolásának beállítása szükséges, vagy amelyek szűk terápiás indexszel rendelkeznek, szorosan figyelemmel kell kísérni a felszívódás potenciális fokozódása miatt (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A glepaglutid farmakodinámiás hatása alapján fennáll a lehetőség, hogy az egyidejűleg szájon át alkalmazott gyógyszerek felszívódása fokozódik. A szűk terápiás indexű vagy klinikai megfigyelést igénylő gyógyszerek klinikai és/vagy laboratóriumi monitorozásának fokozása javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A glepaglutid terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Az állatkísérletek nem utalnak közvetlen vagy közvetett káros hatásokra a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatossági intézkedésként célszerű elkerülni a glepaglutid alkalmazását terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a glepaglutid/metabolitok kiválasztódnak-e az anyatejbe.

A glepaglutidot kapó nőstény patkányok 4 napos utódainak vérében nem mutattak ki glepaglutidot vagy annak metabolitjait.

Elővigyázatossági intézkedésként célszerű elkerülni a Zeydovio alkalmazását szoptatás alatt.

Termékenység

Nincsenek adatok a glepaglutid emberi termékenységre gyakorolt hatásairól. Az állatkísérletek nem utalnak a termékenység károsodására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zeydovio nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások csökkenő sorrendben a következők: az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók (61%), gyomor-bél rendszeri stoma-szövődmények (32,3%, a stomával rendelkező betegek alapján), hasi fájdalom (30,9%), hányinger (22%), folyadék-retentio/folyadék-túlterhelés (17,1%), hányás (14,6%) és abdominalis distensio (12,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A glepaglutiddal kapcsolatos mellékhatásokat három III. fázisú klinikai vizsgálatból (két placebokontrollos, párhuzamos csoportokkal végzett vizsgálat és egy nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálat) nyert adatok alapján az alábbi táblázat tartalmazza. Ezekben a vizsgálatokban 123, 18–82 év közötti, rövidbél-szindrómával élő beteg részesült hetente egyszer vagy kétszer 10 mg glepaglutid-kezelésben, legfeljebb 4,5 éven át.

A mellékhatások az alábbiakban a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra, a következő gyakorisági kategóriákba rendezve:
Nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosságuk csökkenő sorrendjében kerülnek felsorolásra.

1. táblázat: mellékhatások

Szervrendszeri kategória	**Nagyon gyakori**	**Gyakori**	**Nem gyakori**
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Hypersensitivitas*	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Folyadék-retentio/folyadék-túlterhelés*		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Vomitus Abdominalis fájdalom Abdominalis distensio Nausea	Intestinalis stenosis és/vagy obstructio* Pancreatitis Colorectalis polyp Gyomor polypok Obstipatio	Duodenalis polyp
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Cholecystitis	Cholangitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Injekció beadási helyének reakciói*		
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gastrointestinalis stoma szövődményei*		

* lásd az alábbi „Kiválasztott nemkívánatos reakciók leírása” című részt

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypersensitivitas
A glepaglutiddal végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 9,8%-ánál jelentettek olyan nemkívánatos reakciókat, mint hypersensitivitas, az injekció helyén jelentkező bőrkiütés, az injekció helyén jelentkező urticaria és erythematosus bőrkiütés. A legtöbb reakció enyhe, lokalizált és rövid ideig tartó volt. Három eset utalt a glepaglutidra adott általános hypersensitivitasi reakcióra, de egyik sem utalt anaphylaxiára vagy SCAR-ra (bőrt érintő, súlyos mellékhatás).

Folyadék-retentio/folyadék-túlterhelés
A klinikai vizsgálatokban a betegek 17,1%-ánál jelentkeztek folyadék-retentióval vagy folyadék-túlterheléssel kapcsolatos nemkívánatos reakciók. Ezek a reakciók magukban foglalták a perifériás oedemát, a hypervolaemiát, a folyadék-retentiót és a generalizált oedemát.

Intestinalis stenosis és/vagy obstructio
A betegek 8,9%-ánál jelentkeztek intestinalis stenosissal és/vagy obstructióval kapcsolatos nemkívánatos reakciók. Az események között obstructio, intestinalis stenosis, vékonybél-stenosis és subileus szerepelt.

Injekció beadási helyének reakciói
Az injekció beadási helyének reakcióit a glepaglutidot kapó betegek 61%-ánál jelentették. A reakciók között olyan tünetek szerepeltek, mint az injekció helyén jelentkező: induratio, zúzódás vagy haematoma, erythema, fájdalom, paraesthesia, duzzanat, bőrkiütés és pruritus. Az injekció helyén jelentkező reakciók általában enyhék voltak.

Stoma-szövődmények
A stomával rendelkező, glepaglutiddal kezelt betegek 32,3%-ánál jelentettek stoma-szövődményeket. Az esetek körülbelül 14%-ában ez sebészeti beavatkozást tett szükségessé. A leggyakrabban jelentett stoma-szövődmény a stoma nyílásának enyhe vagy közepes mértékű oedemája/megnagyobbodása volt. Az egyéb stoma-szövődmények közé az erythema, haemorrhagia, ulceratio, fertőzés, irritáció és fájdalom tartozott.

Immunogenitás

Gyógyszerellenes antitesteket (ADA) a glepaglutiddal kezelt betegek összesen 88%-ánál mutattak ki. A gyógyszerellenes antitestek (ADA, előfordulási gyakoriság és titerértékek) a kezelés 12–24. hete után érték el a csúcsértéket, majd a glepaglutid-kezelés folytatásával csökkenő tendenciát mutattak. A megfigyelések szerint a glepaglutid-kezelés folytatásával a betegek 26%-ánál kimutatott, az emberi GLP-2-vel keresztreagáló gyógyszerellenes antitestek is idővel eltűntek.

A legfeljebb 4,5 éves kezelési időtartam alatt nem azonosították a gyógyszerellenes antitestek klinikailag jelentős hatását a glepaglutid farmakokinetikájára, hatásosságára vagy biztonságosságára.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A glepaglutid klinikai fejlesztés során vizsgált maximális dózisa 96 mg volt, amelyet egyszeri szubkután dózisban adtak be egészséges alanyoknak. A glepaglutid betegeknél alkalmazott maximális dózisa napi 20 mg volt, amelyet 14 napon át szubkután injekció formájában adtak be. Váratlan, szisztémás nemkívánatos reakciókat nem figyeltek meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC-kód: A16AX26

Hatásmechanizmus

A glepaglutid a GLP-2 hosszú hatástartamú analógja. A glepaglutid 39 aminosavból áll. A glepaglutid a szubkután injekció után depót képez a szubkután szövetben, amelyből a glepaglutid és két fő metabolitja (mindkettő farmakológiailag aktív GLP-2-agonista) felszabadul.

A GLP-2 egy peptid, amelyet elsősorban a distalis ileumban és a vastagbélben található L-sejtek választanak ki. A GLP-2 bélnövekedést elősegítő tulajdonságokkal rendelkezik, és ismert, hogy növeli a bél véráramlását és a portális véráramlást, illetve gátolja a gyomorsav-szekréciót, valamint a bélmozgást. Nem klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a glepaglutid elősegíti a növekedést, ami a bélnyálkahártya vastagságának és a bél hosszának növekedéséhez vezet.
Egy rövidbél-szindrómával élő betegeken végzett II. fázisú klinikai vizsgálatban a glepaglutid a bélhám magasságának és a kripták mélységének növekedését eredményezte.

Farmakodinámiás hatások

In vitro funkcionális vizsgálatokban a glepaglutid nagy affinitású GLP-2-receptor-agonistaként viselkedik, receptoraktivitása a pikomoláris tartományban van. A glepaglutid agonista hatását alátámasztják azok az *in vivo* adatok, amelyek különböző állatfajoknál és adagolási rendek mellett a vékonybél tömegének és hosszának jelentős növekedését mutatják.

A bélnyálkahártyára gyakorolt trofikus hatásokkal járó hatásmechanizmus alapján úgy tűnik, hogy fennáll a vékonybél- és/vagy vastagbél-neoplasia kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Bélfelszívódás
A glepaglutid bélfelszívódást javító képességét 18 felnőtt, rövidbél-szindrómával (13 bélelégtelenséggel, 5 bélinszufficienciával) élő betegnél vizsgálták 0,1 mg-os, 1 mg-os és 10 mg-os napi dózisok alkalmazásával (N = 12 beteg dóziscsoportonként) egy 21 napos, keresztezett, kettős vak, egyközpontú, dóziskereső vizsgálat keretében.

Egy második vizsgálatban (EASE-4) a glepaglutid bélfelszívódásra gyakorolt hatását 24 hétig tartó, heti egyszeri 10 mg-os glepaglutid-adagolás után értékelték 10 rövidbél-szindrómával (8 bélelégtelenséggel, 2 bélinszufficienciával) élő betegnél.

Mindkét vizsgálat klinikailag jelentős növekedést mutatott a bél felszívóképességében (beleértve a nedves tömeg, az energia és az elektrolitok felszívódását) az 1 mg-os napi egyszeri (OD), a 10 mg-os OD és a 10 mg-os heti egyszeri (OW) dózis esetében. Az EASE-4 vizsgálatban a kiindulási értékhez képest a 24. héten mért átlagos változás (szórás, SD) a nedves tömeg felszívódása esetében 398,4 (581,6) g/nap, az energia felszívódása esetében pedig 1037,7 (1182,2) kJ/nap volt. A bél felszívóképességének paraméterei mindkét vizsgálatban hasonló mértékben emelkedtek.

Bélhám
Az EASE-1 vizsgálatban megmérték a plazma-citrullinszintet, amely a GLP-2-receptor aktivációjának biomarkere, valamint az enterocita-tömeget. A glepaglutid-dóziscsoportokban a placebóhoz képest, 24 hét kezelés után a kiindulási értékhez képest dózisfüggő emelkedés volt megfigyelhető a plazma-citrullinszintben.

Szív-elektrofiziológia
Az ajánlott dózis tízszeresénél a glepaglutid nem nyújtotta meg a QT-intervallumot klinikailag jelentős mértékben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

EASE-1 vizsgálat
A heti kétszeri (TW) vagy heti egyszeri (OW) 10 mg glepaglutid hatásosságát és biztonságosságát egy 24 hetes, kettős vak, randomizált, multicentrikus, placebokontrollos, háromkarú vizsgálatban (EASE-1 vizsgálat) olyan 106, rövidbél-szindrómával élő betegnél vizsgálták (1:1:1 arányban randomizálva), akik parenterális támogatásra (PS) szorultak, állapotuk stabil volt, és hetente legalább 3 napon volt szükségük parenterális támogatásra.

A betegpopuláció átlagos életkora 55 év volt (20–82 év tartományban), 25 beteg volt 65 év feletti, 4 beteg 75 év feletti, és 53,8%-uk nő volt. A betegek 55%-a (58/106) rendelkezett stomával. A parenterális támogatás mennyisége általában idővel csökkent mindhárom kezelési csoportban, szilárd dózis-válasz összefüggést mutatva, ahol a glepaglutid gyakrabban történő adagolásával nagyobb csökkenés volt elérhető. 10 mg glepaglutid hetente kétszeri adagolása esetén a 24. hét eltelte után statisztikailag szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a kiindulási értékhez képest a parenterális támogatás térfogatában a placebocsoporthoz viszonyítva (2. táblázat és 1. ábra).

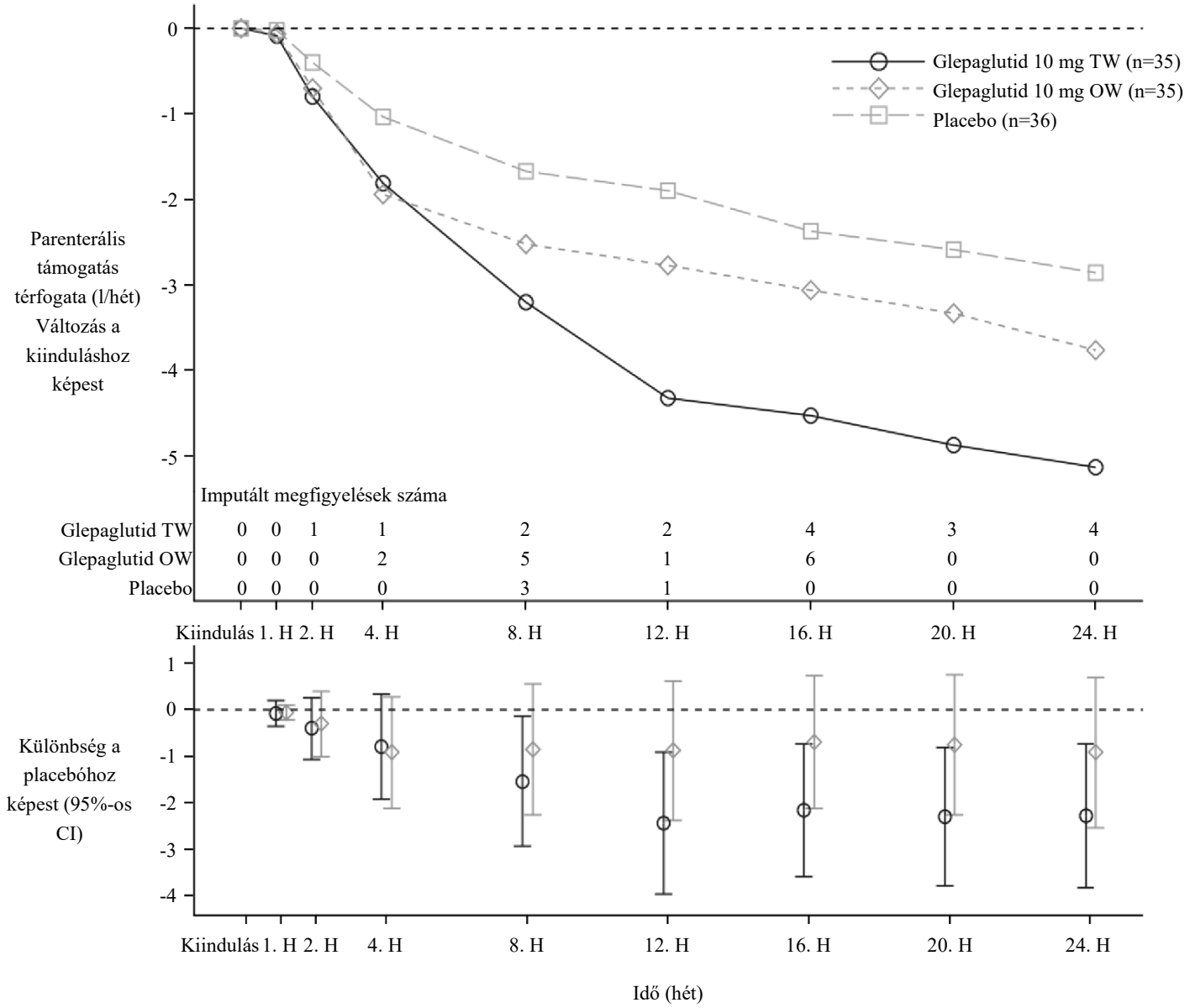
A 24. héten összesen 9 betegnél hagyták el a parenterális támogatást: 5 betegnél (14%) a TW-csoportban és 4 betegnél (11%) az OW-csoportban, szemben a placebocsoporttal, ahol egyetlen betegnél sem.

A 10 mg glepaglutid OW adagolása nem ajánlott adagolási mód.

2. táblázat: Az EASE 1 vizsgálat eredményei a 24. héten

Végpont	**Glepaglutid TW (N=35)**	**Placebo (N=36)**	**Különbség TW-placebo [95%-os CI] p-érték**
Parenterális támogatás térfogatának változása (l/hét)	–5,1	–2,9	–2,3 [–3,8; –0,7] p=0,0039
Betegek, akiknél a parenterális támogatás heti térfogata legalább 20%-kal csökkent (%)a	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p=0,0243
Betegek, akiknél a parenterális támogatás több mint 1 nappal csökkent (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p=0,0043

* NS: Statisztikailag nem szignifikáns



Rövidítések: TW: hetente kétszer; OW: hetente egyszer; N: a teljes elemzési csoportban lévő betegek száma; CR: másolt referencia; MI: többszörös imputáció; PS: parenterális támogatás.
Megjegyzések: Az MMRM-modell a kezelési csoportot, a vizit időpontját, a rétegzési tényezőt, a kezelés és a vizit közötti interakciót tényezőként, a parenterális támogatás kiindulási térfogatát (l/hét) pedig kovariánsként tartalmazza. A varianciabecslés a kezelési csoporton belüli strukturálatlan kovarianciamátrixon alapul.
Rétegzési tényező: a parenterális támogatás heti térfogatával szembeni igény <12 l/hét és >=12 l/hét.

1. ábra: EASE-1 – A parenterális támogatás térfogatának (l/hét) változása a kiindulási értékhez képest vizitekenként – kezelési protokoll
becsülendő paraméter - elsődleges statisztikai elemzés (MI CR)

EASE-2 vizsgálat
A hosszú távú klinikai biztonságosságot és hatásosságot 114 rövidbél-szindrómával élő betegnél értékelték (96, az EASE-1 vizsgálatot befejező betegnél, és 18 korábban nem kezelt betegnél, akiket közvetlenül az EASE-2 vizsgálatba randomizáltak).

Az EASE-1 vizsgálat eredményeit megerősítette a parenterális támogatás térfogatának 6 hónap után mért, a kiindulási értékhez viszonyított –5,4 l/hét csökkenése a 10 mg glepaglutid TW esetében. A

csökkenés 2 évig fennmaradt, és a parenterális támogatás térfogatának átlagos csökkenése 6,4 l/hét volt annál a 28 betegnél, akik befejezték a 2 éves, 10 mg glepaglutid TW kezelést.

A parenterális támogatás ≥1 nap/hét mértékű csökkenése a 10 mg glepaglutid TW kezelést 6 hónapig kapó betegek 61,7%-ánál, 12 hónap után 60,0%-ánál, 24 hónap után pedig 67,9%-ánál volt megfigyelhető.

A parenterális támogatás heti térfogatának a kiindulási értékhez képest viszonyított legalább 20%-os csökkenését a 10 mg glepaglutid TW kezelési csoportban 6 hónap után a betegek 74,5%-ánál, 12 hónap után 85,7%-ánál, illetve 24 hónap után 92,9%-ánál figyelték meg.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zeydovio rövidbél-szindróma kezelésére irányuló vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A glepaglutid szubkután injekciója után a csúcsexpozíció eléréséhez szükséges idő az OW adagolás esetében 4–36 óra, a TW esetében 4–24 óra volt. A glepaglutid-kezelés 2–3 hét után éri el az egyensúlyi állapotot.

Rövidbél-szindrómával élő betegeknél a legfeljebb 4,5 évig tartó 10 mg glepaglutid TW hosszú távú kezelés után a csúcsexpozíció 4731 pmol/l (a C_{max} geometriai átlaga, tartomány: [1755; 13 510]), míg az egészséges alanyoknál egyszeri dózisként beadott 96 mg maximális glepaglutid-dózis esetén a csúcsexpozíció 73 677 pmol/l volt (a C_{max} geometriai átlaga, tartomány: [42 934; 155 908]). Magasabb dózisszinteket és expozíciókat nem vizsgáltak.

A glepaglutid a szubkután depóban kiterjedten metabolizálódik, ami a szubkután injekció beadása után az anyavegyület alacsony (0,5%-os) abszolút biológiai hasznosíthatóságát eredményezi. A depóból jelentős mennyiségű M1 és M2 aktív metabolit szabadul fel, és az egyensúlyi állapot elérése után a heti kumulatív expozíció ($AUC_{0\text{-}168ó}$) az M1 esetében 1,8-szoros és az M2 esetében 21-szeres mértékben haladja meg az anyavegyület kumulatív expozícióját TW adagolás esetén. Ez a glepaglutid farmakológiailag releváns biológiai hasznosíthatóságának jelentősen magasabb értékét eredményezi az anyavegyület abszolút biológiai hasznosíthatóságához képest.

Az összes glepaglutid akkumulációs aránya TW adagolás esetén körülbelül 1,7. Az anti-glepaglutid antitestek elhanyagolható hatást gyakorolnak erre az arányra.

Eloszlás

Intravénás injekciót követően az anyavegyület eloszlási térfogata (V_{SS}) egyensúlyi állapotban 14,0 l. Az anyavegyület intravénás injekcióját követően, az M1 és az M2 esetében hasonlóan alacsony eloszlási térfogatokat figyeltek meg, ami az extracelluláris térbe történő eloszlásra utal (állatkísérleti adatok alapján).

Biotranszformáció

A glepaglutid szubkután injekciója után karboxil-terminális proteolitikus lebomlás révén aktív metabolitok képződnek. Az összes glepaglutid mennyiség magában foglalja az anyavegyületet, az M1-et és az M2-t is. *In vitro* körülmények között minden metabolit erős GLP-2-agonista.

A glepaglutid, az M1 és az M2 katabolikus útvonalakon tovább metabolizálódik kis peptidekké, amelyek később szabad aminosavakká metabolizálódnak.

Elimináció

Az elimináció fő útvonala a proteolitikus metabolizmus.

A rövidbél-szindrómával élő betegeknek hetente kétszer szubkután beadott 10 mg glepaglutid becsült hatásos felezési ideje körülbelül 70 óra.

Egészséges alanyoknál intravénás adagolás után a glepaglutid anyavegyület clearance-értéke 5,72 l/h volt.

Linearitás/nonlinearitás

Egészséges vizsgálati alanyoknál a glepaglutidnak való teljes expozíció (AUC) dózisarányos módon növekedett a legfeljebb 24 mg-os egyszeri dózisok esetén, valamint az 5–10 mg-os dózistartományban végzett heti egyszeri adagolás mellett, egyensúlyi állapotban mért értékek esetén.

Farmakokinetika az alcsoportokban

A megfigyelt adatok és a populációs farmakokinetikai (PK) elemzés alapján az életkor (a vizsgált tartomány 18–82 év), a nem, a testtömeg (a vizsgált tartomány 42,4–107 kg), a rassz és a vesekárosodás (enyhe, közepes, súlyos) nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a farmakokinetikára.

Vesekárosodás

Egy I. fázisú vizsgálatban a vesekárosodás glepaglutid farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták 10 mg glepaglutid szubkután beadása után. A súlyos vesekárosodásnak/végstádiumú vesebetegségnek nem volt klinikailag jelentős hatása a glepaglutid farmakokinetikájára. Lásd 4.2 pont.

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a glepaglutid farmakokinetikájában nincs klinikailag jelentős változás. Közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében adatok nem állnak rendelkezésre. Lásd 4.2 pont.

Gyógyszerkölcsönhatások

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a glepaglutid nem rendelkezik a CYP450 enzimek gátlására és indukálására, illetve az emberi gyógyszertranszporter fehérjék gátlására irányuló potenciállal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a gyógyszer alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatokat végeztek patkányokon és egereken. Egereknél a glepaglutid nem váltott ki daganatos növekedést a gyomor-bél rendszerben. Patkányokban adenomát és adenocarcinomát figyeltek meg a duodenumban már a legalacsonyabb, 0,2 mg/ttkg/nap dózisnál, amely az emberi expozíció legalább négyszeresének felel meg.

Hím patkányoknál és egereknél minden dózisszinten fibrosarcomákat találtak az injekció beadásának helyén, amelyeket a rágcsálókban krónikus szöveti irritációra és gyulladásra adott válaszként

értelmeznek. Ezek a daganatok nőstény állatokban nem fordultak elő, és valószínűleg korlátozott jelentőségük van az emberekre nézve.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
mannit
L-arginin (pH-beállításhoz)
ecetsav (pH-beállításhoz)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható! A hűtőszekrény hűtő alkatrészeitől távol tartandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,5 ml oldatot tartalmazó, előretöltött, (I. típusú) üveg fecskendő, hozzáerősített 29-es méretű rozsdamentes acéltűvel, merev (polipropilén) tűvédővel és (bromobutil) gumidugattyúval.

Az előretöltött fecskendő egy polikarbonátból (PC), polioximetilénből (POM) és akrilnitril-butadién-sztirolból (ABS) készült, egyszer használatos, előretöltött injekciós tollba van beépítve.

Kiszerelés: 1 db előretöltött injekciós toll.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelés

Az egyadagos, előretöltött injekciós toll kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az előretöltött injekciós tollat csak egy személy használhatja.

A Zeydovio-t nem szabad alkalmazni, ha az oldat nem tűnik tisztának, színtelennek és látható részecskéktől mentesnek.

A Zeydovio-t nem szabad alkalmazni, ha korábban megfagyott.

A gyógyszerre vonatkozó, a betegtájékoztató végén található „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című részt gondosan be kell tartani.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2075/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeydovio 10 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
glepaglutid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg glepaglutidot (acetát formájában) tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, mannit, L-arginin, ecetsav, injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
1 előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra
Kizárólag egyszeri használatra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható! A hűtőszekrény hűtő alkatrészeitől távol tartandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2075/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zeydovio

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE – ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zeydovio 10 mg injekció
glepaglutid
Szubkután alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag egyszeri használatra

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Zealand Pharma A/S

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zeydovio 10 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
glepaglutid

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeydovio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zeydovio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Zeydovio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zeydovio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeydovio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zeydovio glepaglutid hatóanyagot tartalmaz. Rövidbél-szindrómában (SBS) szenvedő felnőttek kezelésére szolgál. A rövidbél-szindróma olyan állapot, amely akkor alakul ki, ha valaki műtét vagy betegség következtében a vékonybele (bélrendszere) jelentős részét elvesztette. Mivel a vékonybél felelős a táplálékból származó tápanyagok, folyadékok és vitaminok felszívódásáért, részleges hiánya azt jelenti, hogy a szervezet nem tudja elegendő mennyiségben felvenni a számára szükséges anyagokat.

A Zeydovio hatóanyagát, a glepaglutidot úgy alakították ki, hogy utánozza a szervezetben található, glukagon-szerű peptid-2 (GLP-2) néven ismert hormont, amely hozzájárul a belek egészségének fenntartásához. Ezzel segít a beleknek a táplálékból és italokból származó tápanyagok és folyadékok felszívásában.

2. Tudnivalók a Zeydovio alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Zeydovio-t:
- ha allergiás a glepaglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha daganatos beteg, vagy fennáll Önnél a daganat gyanúja.
- ha az elmúlt 5 évben gyomor-bél rendszeri (az ételt megemésztő, a tápanyagokat felszívó és a salakanyagokat a szervezetből eltávolító szervek sora) daganatban szenvedett. Ide tartozik a májat, az epehólyagot, az epevezetékeket vagy a hasnyálmirigyet érintő daganat is.

Ne alkalmazza a Zeydovio-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a Zeydovio alkalmazása előtt beszéljen orvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Zeydovio alkalmazása előtt beszéljen orvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha súlyos májkárosodásban szenved.
- ha a szívét vagy az ereit érintő betegsége (szív- és érrendszeri betegsége) van, például magasvérnyomás-betesége (hipertónia) vagy gyenge a szíve (szívelégtelenség). Ezek tünetei lehetnek a hirtelen testtömeg-gyarapodás, az arc vagy a bokák duzzanata, valamint a légszomj (diszpnoé).

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, vagy ha nem biztos benne, a Zeydovio alkalmazása előtt beszéljen orvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Orvosa figyelembe fogja venni ezeket a tényezőket a gyógyszer felírásakor.

Orvosi vizsgálatok a Zeydovio-kezelés előtt és alatt

A gyomor, a vékonybél és a vastagbél belsejében polipok alakulhatnak ki. A gyomor és a belek endoszkópiájával ellenőrzik, hogy találhatók-e Önnél ilyen polipok.

A Zeydovio alkalmazásának megkezdése előtt orvosa ellenőrizni fogja a gyomrát, a vékonybelét és a vastagbelét a polipok jelenléte szempontjából. Ha polipokat találnak, azokat eltávolítják.

Javasolt, hogy orvosa a Zeydovio-kezelés megkezdését követő első két évben évente egyszer, majd azt követően legalább ötéves időközönként végezze el ezeket a vizsgálatokat.

Ha egy polipban daganatot találnak, orvosa megkéri Önt, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.

Bélszűkület és/vagy bélelzáródás: A glepaglutid alkalmazása esetén bélszűkületről és/vagy bélelzáródásról számoltak be. Ha bélszűkület vagy bélelzáródás alakul ki, orvosa arra fogja kérni, hogy egy időre szüntesse be a Zeydovio alkalmazását. A probléma megszűnése után újra elkezdheti az alkalmazást, ha orvosa ezt megfelelőnek tartja. Ha a bélszűkület vagy bélelzáródás újra és újra visszatér, orvosának mérlegelnie kell, hogy Ön folytathatja-e a Zeydovio-kezelést.

Epehólyag-betegségek és epevezeték-betegségek: A Zeydovio-val azonos gyógyszercsoportba tartozó gyógyszereket alkalmazó betegeknél epehólyag-gyulladásról, epevezeték-gyulladásról és epekövekről számoltak be. Orvosa figyelemmel kíséri majd a mája és az epehólyagja működését. Ha bármilyen aggodalomra okot adó változást észlel, orvosa elrendelheti az epehólyag és/vagy az epevezetékek vizsgálatát, és mérlegeli, hogy Ön folytathatja-e a Zeydovio-kezelést.

Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz): Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) eseteiről számoltak be Zeydovio-val kezelt betegeknél. Ha Önnél hasnyálmirigy-gyulladás alakul ki, orvosa el fogja dönteni, hogy Ön folytathatja-e a Zeydovio-kezelést.

Testnedvek és elektrolitok

Az orvos figyelemmel kíséri a testnedvek és az elektrolitok állapotát, különösen a Zeydovio-kezelés megkezdésekor vagy befejezésekor. Ennek oka, hogy az egyensúly felborulása folyadék-túlterhelést (amikor a szervezetben több folyadék van, mint amennyit kezelni tud) vagy kiszáradást okozhat (amikor a szervezetben nincs elegendő folyadék).

Ha szívbetegsége van (például szívelégtelensége vagy magasvérnyomás-betegsége), orvosa figyelemmel kíséri, hogy nincsenek-e folyadékfelhalmozódásra utaló jelek a szervezetében. Azonnal forduljon orvosához, ha hirtelen testtömeg-gyarapodást, az arc vagy a bokák duzzadását és/vagy

légzési nehézséget észlel. Lehet, hogy az infúziós táplálást (intravénás támogatás) módosítani kell, ha a folyadék-felhalmozódás problémává válik.

Az infúziós táplálást (intravénás támogatást) fokozatosan kell csökkenteni, és nem szabad hirtelen leállítani, mivel az növelheti a kiszáradás kockázatát. A kiszáradás akut veseproblémákhoz vezethet. Forduljon orvosához, ha a kiszáradás tüneteit észleli, ideértve az erős szomjúságot, a szédülést vagy az ájulásérzetet, a szájszárazságot, illetve a szokásosnál kevesebb vagy sötétebb vizelet ürítését. Lehet, hogy az infúziós táplálást módosítani kell.

Egyéb vizsgálatok

Orvosa különös figyelmet fordít majd a következők nyomon követésére:
- a bélműködése.
- a máj, az epehólyag, az epevezeték és a hasnyálmirigy problémáira utaló tünetei.

Ha orvosa jelentős változásokat észlel, további vizsgálatokra lehet szükség annak eldöntéséhez, hogy Ön folytathatja-e a Zeydovio-kezelést.

Gyermekek és serdülők
A Zeydovio-t nem szabad 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni, mivel ebben a korcsoportban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zeydovio
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Zeydovio fokozhatja más gyógyszerek bélből történő felszívódását, különösen azokét, amelyeknél a biztonságos és a káros adag közötti különbség csekély. Előfordulhat, hogy orvosának módosítania kell az egyéb gyógyszerei adagját.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Ha Ön terhes vagy szoptat, célszerű elkerülni a Zeydovio alkalmazását.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Zeydovio nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zeydovio-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. A kezelést olyan orvos kezdi majd meg, aki tapasztalattal rendelkezik a rövidbél-szindróma kezelésében.

A Zeydovio ajánlott adagja 10 mg, hetente kétszer, az adagok között 3–4 napos szünettel.

A Zeydovio egyadagos, előretöltött injekciós toll formájában érhető el.

- A 10 mg-os Zeydovio-adagot a bőr alá kell beadnia (szubkután injekció) a has vagy a combok területén.
- Ne injekciózza a Zeydovio-t vénába vagy izomba.
- A Zeydovio minden alkalmazásakor válasszon másik helyet, mint ahová a legutóbbi injekciót beadta.

- Ne ossza meg az injekciós tollat másokkal.

Az előretöltött injekciós toll használata előtt figyelmesen olvassa el és kövesse a betegtájékoztató végén található „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című részt.

Ha az előírtnál több Zeydovio-t alkalmazott
Ha több Zeydovio-t injekciózott be, mint kellene, forduljon orvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejti alkalmazni a Zeydovio-t
Ha kihagy egy adagot, adja be, amint eszébe jut. A következő adagot az eredeti terv szerint adja be. Ne adjon be két adagot ugyanazon a napon.

Ha idő előtt abbahagyja a Zeydovio alkalmazását
Folytassa a gyógyszer alkalmazását mindaddig, amíg az orvosa felírja Önnek. Ne hagyja abba a gyógyszer alkalmazását anélkül, hogy orvosával beszélne, mivel a hirtelen abbahagyás változásokat okozhat a folyadékegyensúlyában.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások
Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)
- Allergiás reakciók (túlérzékenység). Azonnal forduljon orvosához vagy a sürgősségi osztályhoz, ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél: hirtelen légzési nehézség vagy légszomj; duzzanat (az arcon, az ajkakon, a nyelven vagy a torokban); szorító érzés a torokban vagy nyelési nehézség; súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy viszketés, különösen ha kiterjedt; szédülés; ájulás vagy összeesés; gyors vagy szabálytalan szívverés. Ezek a tünetek életveszélyesek lehetnek, és azonnali kezelést igényelnek.
- Bélszűkület és/vagy bélelzáródás (intesztinális sztenózis és/vagy obstrukció). Azonnal forduljon orvosához vagy a sürgősségi osztályhoz, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a súlyos hasi fájdalom, hányás, görcsök, a has vagy a sztóma környékének duzzanata, valamint székrekedés.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz). Azonnal forduljon orvosához vagy a sürgősségi osztályhoz, ha erős fájdalmat érez a has felső részében, illetve hányingert, hányást, étkezés után súlyosbodó fájdalmat és lázat tapasztal.
- Az epehólyagból történő epekiáramlás csökkenése és/vagy az epehólyag gyulladása (kolecisztitisz). Forduljon orvosához vagy a sürgősségi osztályhoz, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a bőr és a szemfehérje sárgulása, viszketés, sötét színű vizelet és világos színű széklet, illetve fájdalom a has jobb felső részén vagy közepén.

Nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet)
- Az epevezeték fertőzése vagy gyulladása (kolangitisz). Forduljon orvosához vagy a sürgősségi osztályhoz, ha láz és hidegrázás, a has jobb felső részén fellépő fájdalom, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, sötét vizelet és halvány vagy agyagszínű széklet, hányinger vagy hányás, valamint erős gyengeség vagy rossz közérzet jelentkezik Önnél.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-et érinthet)
- Folyadék-visszatartás/folyadék-túlterhelés
- Hányás
- Hasi fájdalom
- Puffadás (abdominális disztenzió)
- Hányinger
- Vörösség, fájdalom vagy duzzanat az injekció beadásának helyén
- A sztóma (a salakanyagok eltávolítására szolgáló mesterséges nyílás) szövődményei, a sztóma okozta fájdalom, a sztóma környékének duzzanata, vörösség és a sztóma körüli fekély.

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)
- Polipok (kis méretű rendellenes kinövések) a vastagbélben (kolorektális polipok)
- Polipok a gyomorban (gasztrikus polipok)
- Székrekedés

Nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet)
- Polipok a vékonybél első részében (duodenális polipok)

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zeydovio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható! A hűtőszekrény hűtő alkatrészeitől távol tartandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az oldat nem tűnik tisztának, színtelennek és látható részecskéktől mentesnek.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Az egész használt injekciós tollat helyezze egy éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló hulladékgyűjtő tartályba.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zeydovio?
A készítmény hatóanyaga a glepaglutid (acetát-só formájában). 10 mg glepaglutidot (acetát-só formájában) tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó egyadagos előretöltött injekciós tollanként.
Egyéb összetevők: L-hisztidin, mannit, L-arginin, ecetsav és injekcióhoz való víz.

Milyen a Zeydovio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Zeydovio tiszta, színtelen oldat.

0,5 ml oldatot tartalmazó, előretöltött, (I. típusú) üveg fecskendő, hozzáerősített 29-es méretű rozsdamentes acéltűvel, merev (polipropilén) tűvédővel és (bromobutil) gumidugattyúval.

Az előretöltött fecskendő egy polikarbonátból (PC), polioximetilénből (POM) és akrilnitril-butadién-sztirolból (ABS) készült, egyszer használatos, előretöltött injekciós tollba van beépítve.

Kiszerelés: 1 db előretöltött injekciós toll.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Zeydovio 10 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
glepaglutid

Olvassa el ezeket az utasításokat az injekciós toll használata előtt. Az injekció beadása során gondosan kövesse az utasításokat.

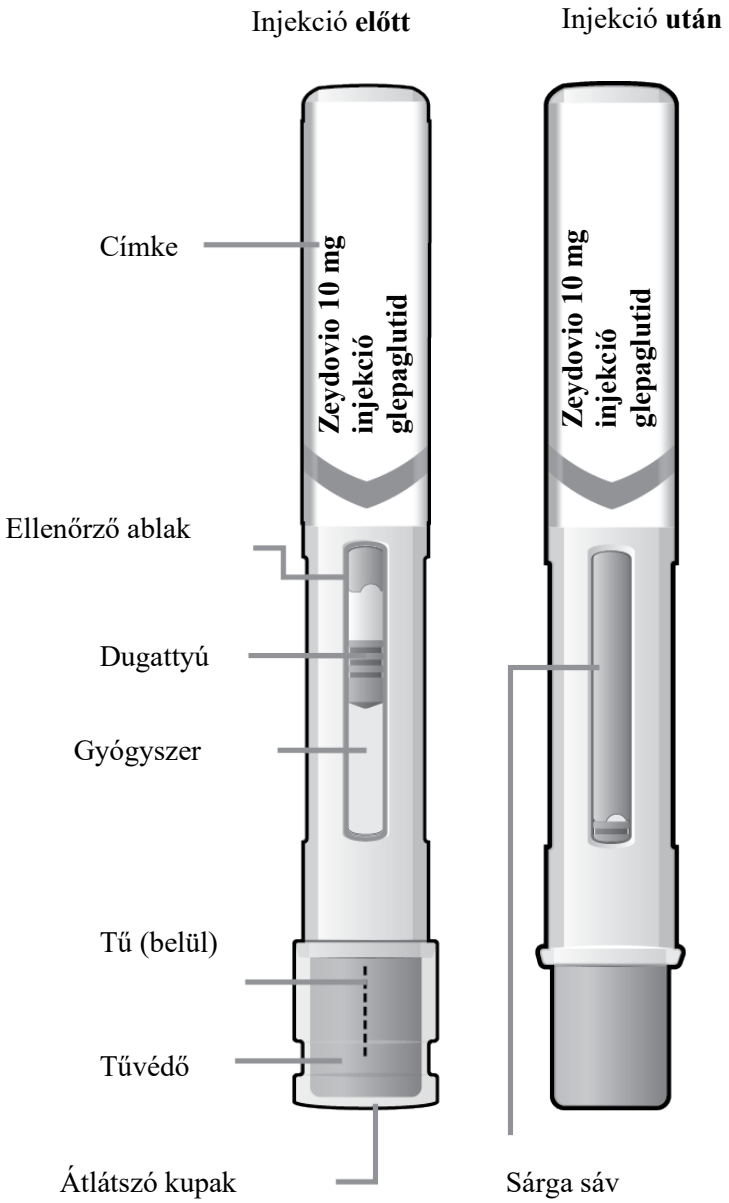
Minden Zeydovio előretöltött injekciós toll 1 adag (10 mg) glepaglutidot tartalmaz, és azt a bőr alá kell beadni (szubkután injekció).

A toll kizárólag egyszer használatos, és nem használható fel újra.

A tollon egy ellenőrző ablak található, amelyen keresztül megvizsgálhatja a gyógyszert és figyelemmel kísérheti az injekció beadásának folyamatát.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Az injekciós toll részei



Az injekció beadása után a sárga sáv kitölti az ellenőrző ablakot. A tűvédő lecsúszik a tűre, és rázáródik.

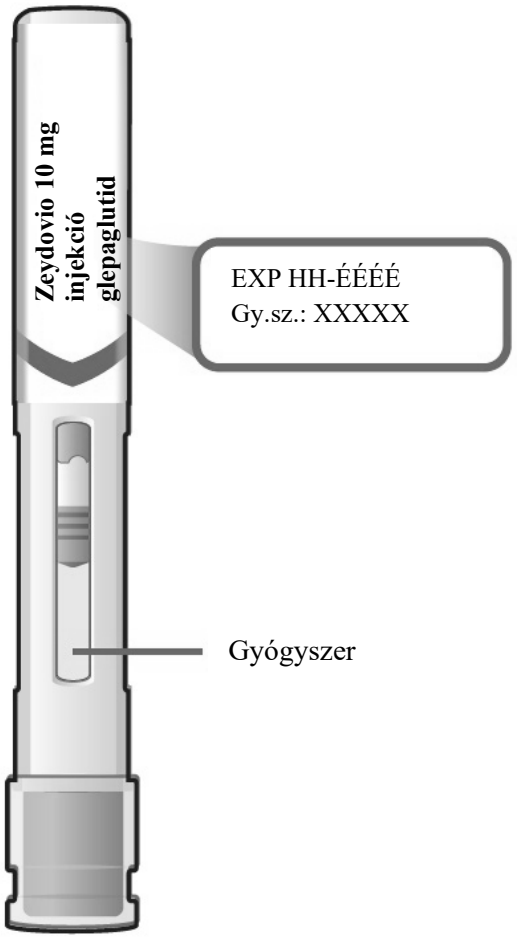
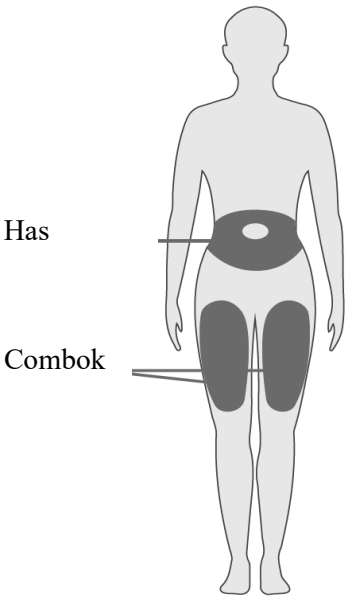
Fontos információk

- **Ne** használja újra az injekciós tollat!
- **Soha ne ossza meg** az injekciós tollát másokkal!
- **Ne** használja az injekciós tollát, ha:
  - hiányzik az átlátszó kupak, vagy nincs biztonságosan rögzítve
  - az injekciós toll sérültnek tűnik
  - a lejárati dátum (EXP) (amely a címkén és a dobozon szerepel) már lejárt
- Az injekció beadásáig **ne** vegye le az átlátszó kupakot

Tárolás

Kérjük, olvassa el a betegtájékoztató „Hogyan kell a Zeydovio-t tárolni?” című 5. pontját.

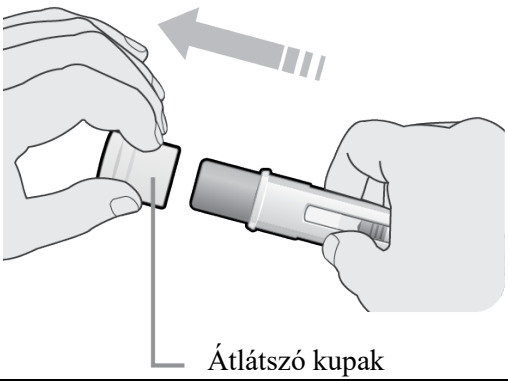
Az injekciós toll gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekció előkészítése	
1. Ellenőrizze az injekciós tollat Ellenőrizze az injekciós tollat, és bizonyosodjon meg a következőkről: ✓ A gyógyszer neve helyes ✓ A gyógyszer tiszta, és NEM tartalmaz részecskéket (a légbuborékok előfordulása normális jelenség) ✓ A lejárati dátum (EXP) NEM járt le ✓ Nincsenek rajta sérülésre utaló jelek	
2. Válassza ki és tisztítsa meg az injekció beadásának helyét a. Válasszon ki egy beadási helyet az injekció beadásához a combján vagy a hasán (legalább 5 cm-re a köldökétől). Válasszon másik helyet, mint ahová a legutóbbi injekciót beadta. **Ne** adjon be injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, zúzódott, vörös, kemény, heges vagy striákkal borított. **Ne** adjon be injekciót ruhán keresztül.	
b. Vegye le az injekció beadási helyét fedő ruhadarabokat, hogy a bőr szabadon látható legyen.	
c. Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét az orvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint.	

3. Vegye le az átlátszó kupakot

Húzza egyenesen le az átlátszó kupakot a tollról. A kupakot az eltávolítás után ne helyezze vissza.

A tűszúrásos sérülések elkerülése érdekében **ne** érintse meg a tűvédőt.

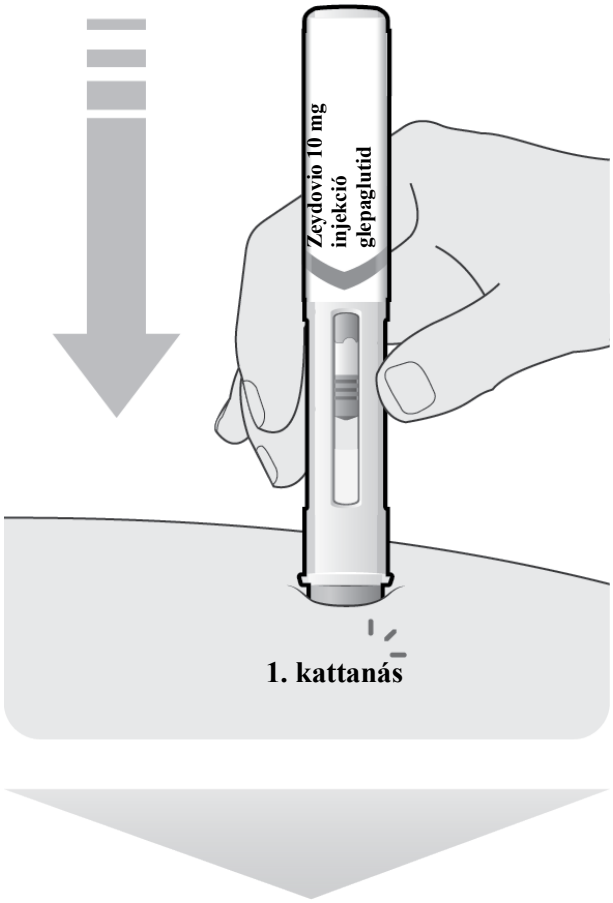


Az injekció beadása

4. Adja be az injekciót (5–10 másodpercet vesz igénybe)

a. Nyomja le a tollat egyenesen, és tartsa a bőrén, amíg a tűvédő már nem látható.

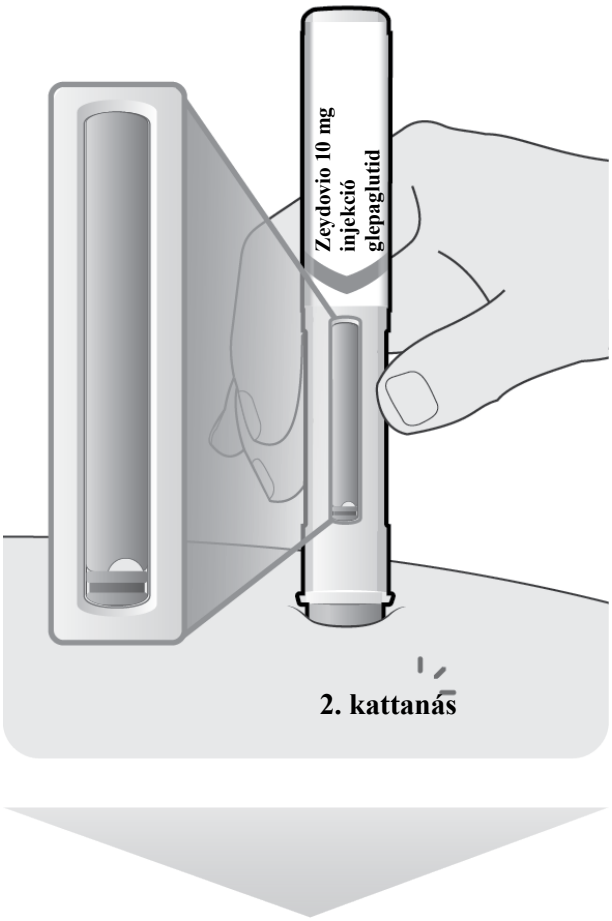
Lehet, hogy egy kattanást hall.



b. Tartsa lenyomva a tollat, amíg a sárga sáv ki nem tölti az ellenőrző ablakot. Ellenőrizze, hogy a sárga sáv mozgása leállt-e.

Lehet, hogy egy második kattanást is hall.

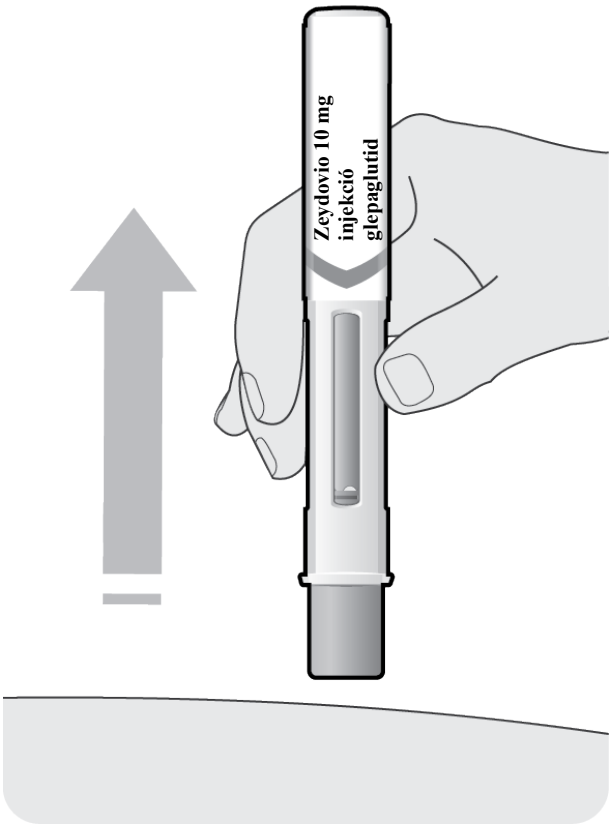
Az injekció beadása közben **ne** mozgassa vagy forgassa az injekciós tollat, és ne változtassa meg a szögét.



c. Lassan emelje fel az injekciós tollat egyenesen a bőréről. A felemelés után a tűvédő lecsúszik a tűre, és rázáródik.

Ne távolítsa el az injekciós tollat, amíg a teljes adagot be nem adta.

Ne próbálja meg visszatenni az átlátszó kupakot.



A használt injekciós toll ártalmatlanítása	
Egyéb információk Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét. Az egész használt injekciós tollat helyezze egy éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló hulladékgyűjtő tartályba.	