VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zeydovio 10 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 10 mg glepaglútíð (sem asetat) í 0,5 ml lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Tær litlaus lausn með sýrustig 6,5-7,5 og osmólalstyrk 200-380 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zeydovio er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með stuttþarmaheilkenni (short bowel syndrome, SBS). Sjúklingar skulu vera komnir í stöðugt ástand eftir að þarmarnir hafa fengið tíma til að jafna sig eftir aðgerð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð stuttþarmaheilkennis.

Ekki skal hefja meðferð með Zeydovio fyrr en gera má ráð fyrir að sjúklingurinn sé stöðugur að loknu tímabili aðlögunar þarma og vökva- og næringargjöf hans í æð hefur verið fínstillt. Að auki skal framkvæma ristilspeglun á öllum ristlinum og holspeglun á efri hluta meltingarvegarins (eða aðra myndgreiningu) þar sem separ eru fjarlægðir eftir því sem við á (sjá kafla 4.4) áður en meðferð er hafin.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af glepaglútíði er 10 mg, gefinn tvisvar í viku.

Meta skal áhrif meðferðar eftir 6 mánuði. Ef engin framför hefur orðið að 6 mánuðum liðnum skal íhuga að skipta yfir í aðra meðferð eða hætta allri meðferð með GLP-2 hliðstæðum.

Mælt er með að meðferð sé haldið áfram hjá sjúklingum sem fá ekki lengur næringargjöf í æð.

Skammti sleppt
Ef skammti er sleppt á að gefa Zeydovio inndælinguna eins fljótt og auðið er og gefa næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki má taka tvo skammta sama daginn.

Eftirlit með meðferð
Klínískt mat á að taka mið af einstaklingsbundnum meðferðarmarkmiðum og óskum sjúklingsins. Hafa skal náið og reglulegt eftirlit með verkun og öryggi hjá öllum sjúklingum samkvæmt leiðbeiningum um klíníska meðferð. Fylgjast skal náið með þyngd og næringarástandi sjúklings meðan á meðferð með glepaglútíði stendur til að tryggja viðeigandi næringarstuðning.

Mælt er með að fylgja sjúklingnum eftir með ristilspeglun og holspeglun efri hluta meltingarvegar (eða annarri myndgreiningu) einu sinni á ári fyrstu 2 ár meðferðar og síðan a.m.k. á 5 ára fresti (sjá kafla 4.4).

Meðferð hætt
Ef notkun glepaglútíðs er hætt getur það leitt til vökva- og blóðsaltaójafnvægis. Ráðlagt er að hafa eftirlit með vökva- og blóðsaltastöðu sjúklinga sem hætta notkun glepaglútíðs (sjá kafla 4.4). Hætta skal meðferð með glepaglútíði ef sjúklingurinn sýnir engin batamerki.

Aldraðir
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi (takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsskerta lifrarstarfsemi). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar ef þeir sjúklingar fá meðferð með glepaglútíði (sjá kafla 5.2).

Skert þarmastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem fá næringu eingöngu um meltingarveg (enteral autonomy) meðan á meðferð með glepaglútíði stendur. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um upphaf meðferðar með glepaglútíði hjá sjúklingum með stuttþarmaheilkenni og skerta þarmastarfsemi.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun glepaglútíðs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar undir húð.

Gefa skal Zeydovio tvisvar í viku sem inndælingu undir húð með 3-4 daga millibili á milli skammta með áfyllta stakskammta lyfjapennanum.

Gefa skal Zeydovio með inndælingu undir húð á kvið eða læri með áfyllta lyfjapennanum. Ráðlagt er að skipta um stungustað innan svæðisins sem valið er til lyfjagjafar (á læri eða kvið).

Sjá upplýsingar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

Sjá leiðbeiningar um notkun lyfsins í „notkunarleiðbeiningum“ aftast í fylgiseðlinum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkt illkynja æxli eða grunur um það.

Sjúklingar með sögu um illkynja æxli í meltingarvegi, þar á meðal lifur, gallvegi og brisi, á síðustu fimm árum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxlismyndun í ristli eða endaþarmi
Framkvæma skal ristilspeglun þar sem separ eru fjarlægðir þegar meðferð með glepaglútíði er hafin. Ráðlagt er að framkvæma ristilspeglun einu sinni á ári fyrstu 2 ár meðferðar og síðan a.m.k. á 5 ára fresti. Meta skal hvort þörf sé á tíðara eftirliti hjá hverjum sjúklingi út frá einkennum hans og fjölveikindum. Sjá einnig kafla 5.1. Ef sepi greinist er ráðlagt að fylgja gildandi leiðbeiningum um eftirfylgni með sepum. Hætta skal meðferð með glepaglútíði ef illkynja æxli kemur í ljós (sjá kafla 4.3).

Æxli í maga eða mjógirni
Greint hefur verið frá sepum í maga og mjógirni í klínískum rannsóknum með glúkagonlíkum peptíð-2 (GLP-2) hliðstæðum (sjá kafla 4.8). Því er ráðlagt að framkvæma holspeglun eða aðra myndgreiningu á efri hluta meltingarvegar við upphaf meðferðar með glepaglútíði, einu sinni á ári fyrstu 2 ár meðferðar og síðan að lágmarki á 5 ára fresti. Ef sepi greinist skal fjarlægja hann. Hætta ber meðferð með glepaglútíði ef illkynja æxli í meltingarvegi kemur í ljós (sjá kafla 4.3).

Garnaþröng og/eða garnateppa
Greint hefur verið frá garnaþröng og/eða garnateppu í klínískum rannsóknum með glepaglútíði (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að hætta tímabundið notkun glepaglútíðs hjá sjúklingum sem fá garnaþröng og/eða garnateppu. Hefja má meðferð með glepaglútíði á ný þegar teppueinkennin hafa gengið til baka, samkvæmt klínískri ábendingu. Ef garnaþröngin og/eða garnateppan kemur fram að nýju skal endurmeta þörfina fyrir áframhaldandi meðferð með glepaglútíði.

Sjúkdómar í gallblöðru eða gallvegi
Greint hefur verið frá gallblöðrubólgu, gallrásabólgu (sjá kafla 4.8) og gallsteinaveiki í klínískum rannsóknum með GLP-2 hliðstæðum. Ráðlagt er að hafa eftirlit með lifrar- og gallblöðrustarfsemi. Ef klínískt marktækar breytingar koma í ljós er ráðlagt að framkvæma frekara mat, þ.m.t. með myndgreiningu á gallblöðru og/eða gallvegi og endurmeta þörfina fyrir áframhaldandi meðferð með glepaglútíði.

Sjúkdómar í brisi
Greint hefur verið frá brisbólgu í klínískum rannsóknum með glepaglútíði (sjá kafla 4.8). Ef brisbólga kemur fram skal endurmeta þörfina fyrir áframhaldandi meðferð með glepaglútíði.

Vökva- og blóðsaltaójafnvægi
Til að forðast vökvaofmagn eða vessaþurrð þarf að aðlaga vökva- og næringargjöf vandlega hjá sjúklingum sem fá glepaglútíð. Hafa skal náið eftirlit með blóðsaltajafnvægi og vökvastöðu meðan á meðferð stendur, sérstaklega við upphaf meðferðar og eftir að henni er hætt.

Tilkynnt hefur verið um vökvaofmagn í klínískum rannsóknum með glepaglútíði (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru með hjarta- og æðasjúkdóma (svo sem hjartabilun eða háþrýsting), með tilliti til vökvaofmagns og ráðleggja þeim að hafa samband við lækninn ef vart verður við skyndilega þyngdaraukningu, bólgu í andliti, bólgna ökkla og/eða mæði. Ef klínískt mikilvægt vökvaofmagn kemur fyrir skal aðlaga vökva- og næringargjöf í æð.

Vessaþurrð
Sjúklingar með stuttþarmaheilkenni eru viðkvæmir fyrir vessaþurrð sem getur leitt til bráðrar nýrnabilunar. Draga skal varlega úr vökva- og næringargjöf hjá sjúklingum sem fá glepaglútíð og ekki má hætta henni skyndilega. Meta skal vökvastöðu sjúklingsins eftir að dregið hefur verið úr vökva- og næringargjöf og framkvæma viðeigandi aðlögun eftir þörfum.

Meðferð hætt
Ef meðferð með glepaglútíði er hætt getur það leitt til vökva- og blóðsaltaójafnvægis. Ráðlagt er að hafa eftirlit með vökva- og blóðsaltastöðu hjá sjúklingum sem hætta meðferð með glepaglútíði.

Samhliða lyf
Sjúklingar sem fá samhliða lyf til inntöku sem krefjast skammtastillingar eða eru með þröngan lækningalegan stuðul þurfa að vera undir nánu eftirliti vegna hugsanlegrar aukningar á frásogi (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á milliverkunum.

Á grundvelli lyfhrifa glepaglútíðs er möguleiki á auknu frásogi lyfja til inntöku sem gefin eru samhliða. Ráðlagt er að auka klínískt og/eða rannsóknaeftirlit með lyfjum sem hafa þröngan lækningalegan stuðul eða útheimta klínískt eftirlit.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun glepaglútíðs hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun glepaglútíðs á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort glepaglútíð/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Hvorki glepaglútíð né umbrotsefni þess greindust í blóði 4 daga gamalla unga kvenkyns rotta sem fengu glepaglútíð.

Til öryggis ættu konur með barn á brjósti að forðast notkun Zeydovio .

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif glepaglútíðs á frjósemi manna. Dýrarannsóknir benda ekki til skerðingar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zeydovio hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um, taldar upp eftir minnkandi algengi, eru viðbrögð á stungustað (61%), stómafylgikvillar í meltingarvegi (32,3%, byggt á sjúklingum með stóma), kviðverkir (30,9%), ógleði (22%), vökvasöfnun/vökvaofmagn (17,1%), uppköst (14,6%) og þaninn kviður (12,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir tengdar glepaglútíði sem fengnar voru úr þremur 3. fasa klínískum rannsóknum (tveimur rannsóknum með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum og einni opinni rannsókn með einum hópi) eru settar upp í töflu hér að neðan. Í þessum rannsóknum fengu 123 sjúklingar með stuttþarmaheilkenni á aldrinum 18-82 ára, glepaglútíð 10 mg einu sinni eða tvisvar í viku í allt að 4,5 ár.

Aukaverkanirnar eru taldar upp hér að neðan eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni sem skilgreinist sem hér segir:
Mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	**Mjög algengar**	**Algengar**	**Sjaldgæfar**
Ónæmiskerfi		Ofnæmi*	
Efnaskipti og næring	Vökvasöfnun/vökvaofmagn*		
Meltingarfæri	Uppköst Kviðverkur Þaninn kviður Ógleði	Garnaþröng og/eða garnateppa* Brisbólga Sepi í ristli eða endaþarmi Magasepar Hægðatregða	Sepi í skeifugörn
Lifur og gall		Gallblöðrubólga	Gallrásabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað*		
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Stómafylgikvillar í meltingarvegi*		

* sjá kaflann hér að neðan, „Lýsing á völdum aukaverkunum“

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi
Tilkynnt var um aukaverkanir eins og ofnæmi, útbrot á stungustað, ofsakláða á stungustað og roðaþot hjá 9,8% sjúklinga í klínískum rannsóknum með glepaglútíði. Flest viðbrögðin voru væg, staðbundin og stóðu stutt yfir. Þrjú tilvik bentu hugsanlega til útbreiddra ofnæmisviðbragða við glepaglútíði, en ekkert þeirra benti til bráðaofnæmis eða alvarlegra húðviðbragða (SCAR).

Vökvasöfnun/vökvaofmagn
Aukaverkanir tengdar vökvasöfnun eða vökvaofmagni komu fyrir hjá 17,1% sjúklinga í klínísku rannsóknunum. Þessi viðbrögð voru bjúgur í útlimum, ofdreyri, vökvasöfnun og útbreiddur bjúgur.

Garnaþröng og/eða garnateppa
Aukaverkanir tengdar garnaþröng og/eða garnateppu komu fyrir hjá 8,9% sjúklinga. Tilvikin voru garnateppa, garnaþröng, smágirnisteppa og garnastífluvottur.

Viðbrögð á stungustað
Tilkynnt var um viðbrögð á stungustað hjá 61% sjúklinga sem fengu glepaglútíð. Viðbrögðin voru einkenni eins og herslismyndun á stungustað, mar eða margúll á stungustað, roði á stungustað, verkur á stungustað, náladofi á stungustað, bólga á stungustað, útbrot á stungustað og kláði á stungustað. Viðbrögðin á stungustað voru almennt væg.

Stómafylgikvillar
Tilkynnt var um stómafylgikvilla hjá 32,3% sjúklinga með stóma sem fengu glepaglútíð. Þeir leiddu til skurðaðgerðar í u.þ.b. 14% tilvika. Algengustu fylgikvillarnir sem tilkynnt var um á stómasvæði voru vægur eða miðlungsmikill bjúgur/stækkun á garnaendanum (stoma nipple). Aðrir fylgikvillar tengdir stómasvæðinu eru roði, blæðing, sár, sýking, erting og verkur.

Mótefnamyndun

Lyfjamótefni (anti-drug antibodies, ADA) greindust hjá alls 88% sjúklinga sem fengu meðferð með glepaglútíði. Lyfjamótefnin (tíðni og títrar) náðu hámarki eftir 12-24 vikna meðferð og síðan dró úr þeim með áframhaldandi meðferð með glepaglútíði. Á sama hátt kom í ljós að lyfjamótefni sem víxlverkuðu við GLP-2 hjá mönnum, sem greindust hjá 26% sjúklinga, hurfu með tímanum með áframhaldandi meðferð með glepaglútíði.

Engin klínískt marktæk áhrif lyfjamótefna á lyfjahvörf, verkun eða öryggi glepaglútíðs greindust meðan á meðferð stóð, í allt að 4,5 ár.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Hámarksskammtur af glepaglútíði sem rannsakaður var í klínískri þróun var 96 mg, sem gefinn var heilbrigðum einstaklingum með stökum skammti undir húð. Hámarksskammtur af glepaglútíði handa sjúklingum var 20 mg á dag, gefinn með inndælingu undir húð til 14 daga. Engar óvæntar altækar aukaverkanir komu fram.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX26

Verkunarháttur

Glepaglútíð er langvirk GLP-2 hliðstæða. Glepaglútíð samanstendur af 39 amínósýrum. Þegar glepaglútíði er sprautað undir húð myndar það forða í undirhúðinni og þaðan losnar það og tvö helstu umbrotsefni þess (bæði lyfjafræðilega virkir GLP-2 örvar).

GLP-2 er peptíð sem L-frumur seyta sem er aðallega að finna í fjarlægum hluta dausgarnar og ristli. GLP-2 hefur þarmaörvandi (intestinotrophic) eiginleika og vitað er að það eykur blóðflæði í þörmum og portæð, hamlar magasýruseytingu og þarmahreyfingum. Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að glepaglútíð stuðlar að vexti sem veldur því að slímhúð þykknar og þarmar lengjast. Í 2. fasa klínískri rannsókn hjá sjúklingum með stuttþarmaheilkenni reyndist þarmaþekja hærri og kirtilhol dýpra með glepaglútíði.

Lyfhrif

Í starfrænum *in vitro* prófunum er glepaglútíð GLP-2 viðtakaörvi með mikla sækni og viðtakavirkni á píkómól stærðarkvarða. Örvandi virkni glepaglútíðs er studd af *in vivo* gögnum sem sýna marktæka aukningu á massa og lengd smáþarma hjá ýmsum dýrategundum og við ýmsar skammtaáætlanir.

Á grundvelli verkunarháttar og hinna vaxtaraukandi áhrifa á slímhúð í þörmum virðist vera hætta á aukinni æxlismyndun í smáþörmum og/eða ristli (sjá kafla 4.4).

Frásog í þörmum
Hæfni glepaglútíðs til að bæta frásog í þörmum var rannsökuð hjá 18 fullorðnum sjúklingum með stuttþarmaheilkenni (13 með þarmabilun og 5 með skerta þarmastarfsemi) með dagskömmtum upp á 0,1 mg, 1 mg, 10 mg (N=12 í hverjum skammtahópi) í 21 dags, tvíblindri, einsetra skammtaákvörðunarrannsókn með víxlun.

Í annarri rannsókn (EASE-4) voru áhrif glepaglútíðs á frásog í þörmum metin eftir að 10 mg skammtur af glepaglútíði var gefinn einu sinni í viku 10 sjúklingum með stuttþarmaheilkenni (8 með þarmabilun og 2 með skerta þarmastarfsemi) í 24 vikur.

Báðar rannsóknirnar sýndu fram á klínískt marktæka aukningu á frásogsgetu þarma (þ.m.t. blautvigtarfrásog, orku og blóðsalta) fyrir skammtana 1 mg einu sinni á dag, 10 mg einu sinni á dag og 10 mg einu sinni í viku. Samkvæmt EASE-4 var breyting á staðalfráviki blautvigtarfrásogs frá upphafsgildi að viku 24 að meðaltali 398,4 (581,6) g/dag og 1.037,7 (1.182,2) kJ/dag fyrir orkufrásog. Frásogsgeta þarma jókst á svipaðan hátt í báðum rannsóknunum.

Þarmaþekja
Í rannsókninni EASE-1 var magn sítrúllíns í plasma mælt, sem er lífmerki fyrir virkjun GLP-2 viðtaka, og massi þarmafrumna. Skammtaháð hækkun frá upphafsgildi sítrúllíns í plasma kom í ljós hjá hópunum sem fengu glepaglútíð samanborið við lyfleysu eftir 24 vikna meðferð.

Raflífeðlisfræði hjartans
Við skammt sem var tífaldur ráðlagður skammtur lengdi glepaglútíð ekki QT-bilið að neinu marki sem skipti máli klínískt.

Verkun og öryggi

Rannsóknin EASE-1
Verkun og öryggi glepaglútíðs 10 mg tvisvar í viku eða einu sinni í viku var metið í 24 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra, þriggja hópa rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókninni EASE-1) hjá 106 sjúklingum með stuttþarmaheilkenni (slembiraðað 1:1:1), sem voru háðir og stöðugir á vökva- og næringargjöf og þurftu að fá hana a.m.k. 3 daga í viku.

Meðalaldur sjúklingaþýðisins var 55 ár (á bilinu 20 til 82 ár). 25 sjúklingar voru eldri en 65 ára, 4 sjúklingar voru eldri en 75 ára og 53,8% voru konur. 55% (58/106) sjúklinga voru með stóma. Rúmmál vökva- og næringargjafar minnkaði almennt með tímanum hjá öllum þremur meðferðarhópunum sem sýndi sterka skammtaháða svörun, þar sem meiri minnkun náðist með tíðari skömmtun glepaglútíðs. Fyrir glepaglútíð 10 mg tvisvar í viku var tölfræðilega marktæk minnkun frá upphafsgildi á rúmmáli vökva- og næringargjafar samanborið við lyfleysu eftir 24 vikur (tafla 2 og mynd 1).

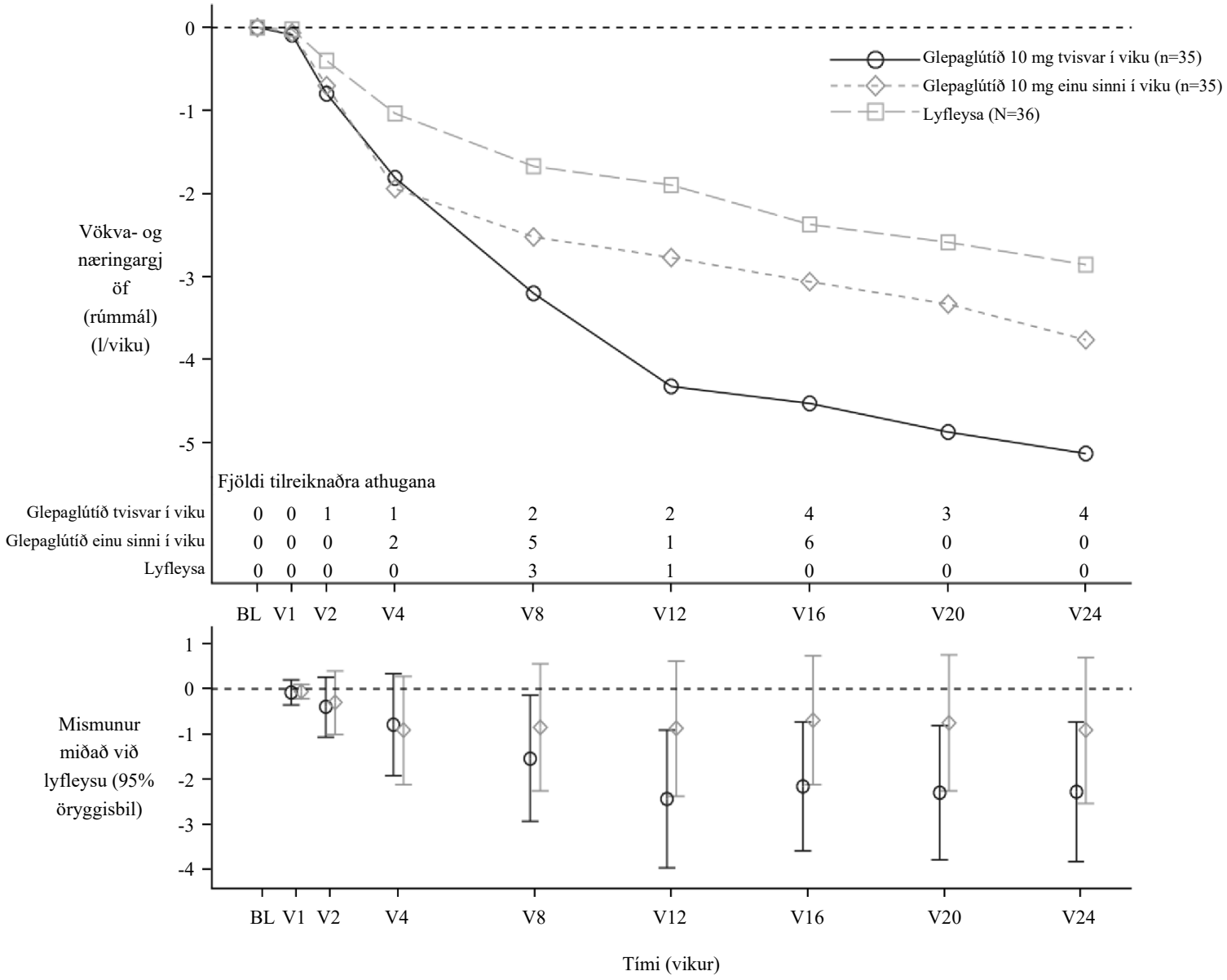
Í viku 24 voru alls 9 sjúklingar vandir af meðferð, 5 sjúklingar (14%) í hópnum sem fékk lyfið tvisvar í viku og 4 sjúklingar (11%) í hópnum sem fékk lyfið einu sinni í viku samanborið við engan sjúkling í lyfleysuhópnum.

Skammturinn glepaglútíð 10 mg einu sinni í viku er ekki ráðlagður skammtur.

Tafla 2: Niðurstöður rannsóknarinnar EASE 1 í viku 24

Endapunktur	**Glepaglútíð tvisvar í viku (N=35)**	**Lyfleysa (N=36)**	**Mismunur tvisvar í viku - lyfleysa [95% öryggisbil] p-gildi**
Breyting á rúmmáli vökva- og næringargjafar (l/viku)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p=0,0039
Sjúklingar með a.m.k. 20% minnkun á vikulegu rúmmáli vökva- og næringargjafar (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p=0,0243
Sjúklingar með meira en 1 dags minnkun á vökva- og næringargjöf (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p=0,0043

* NS: Ekki tölfræðilega marktækt



Skammstafanir: N: fjöldi sjúklinga í þýði fullrar greiningar; CR: skoðunareintak (copy-reference); MI: margfaldur tilreikningur; PS: vökva- og næringargjöf.
Athugasemdir: MMRM-líkanið tekur til meðferðarhóps, komu, lagskiptingarþáttar, víxlverkunar milli meðferðar og koma sem þátta og rúmmáls vökva- og næringargjafar (l/viku) í upphafi rannsóknar sem skýribreytu. Dreifnimat er byggt á ómótuðu samdreifnifylki innan meðferðarhóps. Lagskiptingarstuðull: þörf fyrir vökva- og næringargjöf (rúmmál) < 12 l/viku og >= 12 l/viku.

Mynd 1 EASE-1 – Breyting á vökva- og næringargjöf (rúmmáli) (l/viku) frá upphafsgildi eftir komu - áhrifamat meðferðarstefnu - tölfræðileg frumgreining (MI CR)

Rannsóknin EASE-2
Lagt var mat á klíníska langtímaöryggi og -verkun hjá 114 sjúklingum með stuttþarmaheilkenni (96 sjúklingum sem luku þátttöku í rannsókninni EASE-1 og 18 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður var slembiraðað beint í rannsóknina EASE-2).

Niðurstöður úr rannsókninni EASE-1 voru staðfestar með minnkun á rúmmálsbreytingu vökva- og næringargjafar frá upphafsgildi sem nam -5,4 l/viku fyrir glepaglútíð 10 mg tvisvar í viku eftir 6 mánuði. Minnkunin varði í allt að 2 ár og nam meðalminnkun rúmmáls vökva- og næringargjafar 6,4 l/viku hjá þeim 28 sjúklingum sem luku 2 ára meðferð með glepaglútíði 10 mg tvisvar í viku.

Minnkun á vökva- og næringargjöf ≥ 1 dag/viku sást hjá 61,7% sjúklinga sem fengu glepaglútíð 10 mg tvisvar í viku í 6 mánuði, 60,0% eftir 12 mánuði og 67,9% eftir 24 mánuði.

Minnkun á vikulegu rúmmáli vökva- og næringargjafar sem nam a.m.k. 20% frá upphafsgildi kom í ljós hjá 74,5% sjúklinga, 85,7% og 92,9% eftir 6, 12 og 24 mánuði, talið í sömu röð, í hópnum sem fékk meðferð með glepaglútíði 10 mg tvisvar í viku.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zeydovio hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á stuttþarmaheilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inndælingu glepaglútíðs undir húð var tíminn fram að hámarksútsetningu á bilinu 4-36 klst. fyrir gjöf einu sinni í viku og 4-24 klst. fyrir gjöf tvisvar í viku. Jafnvægi næst eftir 2-3 vikna meðferð með glepaglútíði.

Hámarksútsetning hjá sjúklingum með stuttþarmaheilkenni eftir langtímameðferð með 10 mg af glepaglútíði tvisvar í viku í allt að 4,5 ár var 4.731 pmól/l (margfeldismeðaltal C_{max} með bili [1.755; 13.510]) en hámarksskammturinn 96 mg af glepaglútíði sem gefinn var heilbrigðum einstaklingi sem stakur skammtur leiddi til hámarksútsetningar sem nam 73.677 pmól/l (margfeldismeðaltal C_{max} með bili: [42.934; 155.908]). Stærri skammtar og útsetning hafa ekki verið rannsökuð.

Glepaglútíð umbrotnar að miklu leyti í húðbeðsforðann sem veldur lítilli (0,5%) nýtingu móðurlyfsins eftir inndælingu undir húð. Verulegt magn af virku umbrotsefnunum M1 og M2 losnar úr forðanum og þegar jafnvægi er náð er vikuleg uppsöfnuð útsetning ($AUC_{0\text{-}168klst.}$) fyrir M1 og M2 1,8-falt og 21-falt meiri en móðurefnisins, talið í sömu röð, við skömmtun tvisvar í viku. Það leiðir til mun meiri lyfjafræðilega mikilvægrar nýtingar glepaglútíðs en móðurefnisins.

Uppsöfnunarhlutfallið fyrir heildarglepaglútíð er u.þ.b. 1,7 við skömmtun tvisvar í viku. Mótefni gegn glepaglútíði hafa hverfandi áhrif á þetta hlutfall.

Dreifing

Eftir inndælingu í bláæð er dreifingarrúmmál (V_{SS}) móðurlyfsins við jafnvægi 14,0 l. Eftir inndælingu móðurlyfsins í bláæð komu í ljós álíka lág gildi dreifingarrúmáls M1 og M2, sem bendir til dreifingar út í utanfrumurýmið (byggt á dýrarannsóknum).

Umbrot

Eftir að glepaglútíð hefur verið sprautað undir húð myndast virk umbrotsefni með próteinkljúfandi niðurbroti á karboxýenda. Heildarglepaglútíð nær yfir móðurlyfið, M1 og M2. Öll umbrotsefnin eru öflugir GLP-2 örvar *in vitro*.

Glepaglútíð, M1 og M2 umbrotna áfram í lítil peptíð með niðurbrotsferlum sem umbrotna síðan í frjálsar amínósýrur.

Brotthvarf

Helsta brotthvarfsleiðin er með próteinsundrandi efnaskiptum.

Áætlaður helmingunartími 10 mg af glepaglútíði sem gefið er sjúklingi með stuttþarmaheilkenni undir húð tvisvar í viku er u.þ.b. 70 klst.

Eftir að lyfið var gefið heilbrigðum einstaklingum í bláæð var úthreinsun móðurlyfs glepaglútíðs 5,72 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá heilbrigðum þátttakendum jókst heildarútsetning (AUC) fyrir glepaglútíði í réttu hlutfalli við skammta eftir staka skammta allt að 24 mg og við jafnvægi eftir vikulega skammta á bilinu 5 til 10 mg.

Lyfjahvörf undirhópa

Samkvæmt mælingum og lyfjahvarfagreiningu á þýði hafa aldur (á bilinu 18-82 ár í rannsóknum), kyn, líkamsþyngd (á bilinu 42,4-107 kg í rannsóknum), kynþáttur og skert nýrnastarfsemi (vægt, miðlungs, verulega skert) ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf glepaglútíðs eftir gjöf á 10 mg af glepaglútíði undir húð var rannsökuð í 1. fasa rannsókn. Verulega skert nýrnastarfsemi/nýrnasjúkdómur á lokastigi hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf glepaglútíðs. Sjá kafla 4.2.

Skert lifrarstarfsemi

Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á þýði er engin klínískt marktæk breyting á lyfjahvörfum glepaglútíða hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsskerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi. Sjá kafla 4.2.

Milliverkanir lyfja

Rannsóknir *in vitro* hafa ekki leitt í ljós að glepaglútíð geti hamlað eða virkjað CYP450-ensím né hamlað ferjupróteinum lyfja hjá mönnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru gerðar á rottum og músum. Glepaglútíð olli ekki æxlisvexti í meltingarvegi hjá músum. Hjá rottum sáust kirtilæxli og kirtilkrabbamein í skeifugörn við minnsta skammtinn sem var 0,2 mg/kg/dag, sem samsvarar útsetningu sem var a.m.k. 4-föld útsetning hjá mönnum.

Trefjasarkmein fundust á stungustöðum við allar skammtastærðir hjá karlkyns rottum og músum og eru talin vera svörun við langvinnri ertingu og bólgu í vefjum hjá nagdýrum. Þessi æxli sáust ekki hjá kvenkyns dýrum og hafa líklega takmarkaða þýðingu fyrir menn.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

L-histidín
Mannitól
L-arginín (til að stilla sýrustig)
Ediksýra (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa. Haldið fjarri kælielementinu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml lausn í áfylltri glersprautu (gler af gerð I) með áfastri nál úr ryðfríu stáli af stærð 29G, stífri nálarhlíf (úr pólýprópýleni) og gúmmístimpli (úr brómóbútýli).

Áfyllta sprautan er hluti af einnota áfylltum lyfjapenna úr pólýkarbónati (PC), pólýoxýmetýleni (POM) og akrýlnítrílbútadíenstýreni (ABS).

Pakkningastærð með 1 áfylltum lyfjapenna.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðhöndlun

Eins skammts áfyllti lyfjapenninn er eingöngu til notkunar í eitt skipti.

Áfyllti lyfjapenninn er eingöngu til notkunar eins einstaklings.

Ekki má nota Zeydovio ef lausnin er ekki tær, litlaus og laus við sýnilegar agnir.

Ekki má nota Zeydovio ef það hefur frosið.

Fara þarf vandlega eftir „notkunarleiðbeiningum“ lyfsins aftast í fylgiseðlinum.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2075/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmörk

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – ÁFYLLTUR LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS

Zeydovio 10 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
glepaglútíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 10 mg glepaglútíð (sem asetat) í 0,5 ml lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, mannitól, L-arginín, ediksýra, vatn fyrir stungulyf.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 áfylltur lyfjapenni

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa. Haldið fjarri kælielementinu.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2075/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zeydovio

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN – ÁFYLLTUR LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zeydovio 10 mg stungulyf
glepaglútíð
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Eingöngu einnota

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAÐ

Zealand Pharma A/S

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zeydovio 10 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
glepaglútíð

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir.Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zeydovio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zeydovio
3. Hvernig nota á Zeydovio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zeydovio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zeydovio og við hverju það er notað

Zeydovio inniheldur virka efnið glepaglútíð. Það er notað til meðferðar fullorðinna með stuttþarmaheilkenni (Short Bowel Syndrome, SBS). Stuttþarmaheilkenni er ástand sem kemur fram þegar einstaklingur hefur misst verulegan hluta af smáþörmunum vegna skurðaðgerðar eða sjúkdóms. Þar sem smáþarmarnir sjá um að taka upp næringarefni, vökva og vítamín úr matnum þýðir stytting þeirra það að líkaminn getur ekki lengur tekið upp nóg af því sem hann þarf.

Virka efnið í Zeydovio, glepaglútíð, er hannað til að líkja eftir hormóni í líkamanum sem kallast glúkagonlíkt peptíð-2 (GLP-2) sem hjálpar til við að viðhalda heilbrigði þarmanna. Þetta hjálpar þörmunum við að taka upp næringarefni og vökva úr mat og drykk.

2. Áður en byrjað er að nota Zeydovio

Ekki má nota Zeydovio
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir glepaglútíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með krabbamein eða ef grunur leikur á því að þú sért með krabbamein.
- ef þú hefur verið með krabbamein í meltingarvegi (röð líffæra sem melta mat, taka upp næringarefni og fjarlægja úrgangsefni úr líkamanum) á síðustu 5 árum. Þetta á m.a. við um krabbamein í lifur, gallblöðru, gallrás eða brisi.

Ekki nota Zeydovio ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skal leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zeydovio er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zeydovio er notað

- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi.
- ef þú ert með sjúkdóm sem hefur áhrif á hjartað eða æðar (hjarta- og æðasjúkdóm) eins og háan blóðþrýsting (háþrýsting) eða veikt hjarta (hjartabilun). Einkenni þeirra eru m.a. skyndileg þyngdaraukning, bólga í andliti eða ökklum, andnauð (mæði).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zeydovio er notað. Læknirinn tekur þessa þætti til greina þegar hann ávísar lyfinu.

Læknisskoðanir fyrir og meðan á meðferð með Zeydovio stendur

Separ geta vaxið innan í maga, smáþörmum og digurgirni (ristli). Þetta er kannað með speglun á maga og þörmum til að sjá hvort þú sért með sepa.

Áður en þú byrjar að nota Zeydovio lætur læknirinn athuga hvort þú hafir sepa í maga, smáþörmum eða digurgirni (ristli). Ef separ finnast verða þeir fjarlægðir.

Mælt er með því að læknirinn framkvæmi þessar skoðanir einu sinni á ári fyrstu tvö árin eftir að meðferð með Zeydovio er hafin og síðan a.m.k. á fimm ára fresti.

Ef krabbamein finnst í sepa mun læknirinn biðja þig að hætta notkun lyfsins.

Þrenging og/eða stífla í þörmum: Greint hefur verið frá þrengingu og/eða stíflu í þörmum við notkun glepaglútíðs. Ef þrenging eða stífla í þörmum kemur fram hjá þér mun læknirinn biðja þig að hætta að taka Zeydovio um hríð. Þú getur mögulega byrjað að taka það aftur þegar vandamálið hefur gengið til baka ef læknirinn telur það rétt. Ef þrenging eða stífla í þörmum kemur fram ítrekað þarf læknirinn að íhuga hvort þú eigir að halda áfram meðferð með Zeydovio.

Sjúkdómar í gallblöðru og gallrás: Greint hefur verið frá bólgu í gallblöðru, bólgu í gallrás og gallsteinum hjá sjúklingum sem taka lyf í sama lyfjaflokki og Zeydovio. Læknirinn mun fylgjast með starfsemi lifrar og gallblöðru. Ef einhverjar óeðlilegar breytingar koma í ljós gæti læknirinn látið skanna gallblöðru og/eða gallrás og mun íhuga hvort þú eigir að halda áfram meðferð með Zeydovio.

Bólga í brisi: Greint hefur verið frá tilvikum um brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zeydovio. Ef þú færð brisbólgu mun læknirinn ákveða hvort þú eigir að halda áfram meðferð með Zeydovio.

Líkamsvökvar og blóðsölt

Læknirinn mun fylgjast með líkamsvökvum og blóðsöltum, sérstaklega þegar þú byrjar eða hættir meðferð með Zeydovio. Það er vegna þess að ójafnvægi getur valdið vökvaofmagni (þegar líkaminn hefur meiri vökva en hann ræður við) eða vessaþurrð (þegar líkaminn hefur ekki nægan vökva).

Ef þú ert með hjartasjúkdóm (eins og hjartabilun eða háan blóðþrýsting) mun læknirinn fylgjast með þér með tilliti til vísbendinga um vökvasöfnun í líkamanum. Hafðu strax samband við lækninn ef þú tekur eftir skyndilegri þyngdaraukningu, bólgu í andliti eða ökklum og/eða öndunarerfiðleikum. Það gæti þurft að aðlaga dreypið (vökva- og næringargjöf í bláæð) ef vökvasöfnun verður vandamál.

Draga skal smám saman úr dreypinu (vökva- og næringargjöf í bláæð) og ekki stöðva það skyndilega, því það getur aukið hættuna á vessaþurrð. Vessaþurrð getur valdið bráðum nýrnavandamálum. Hafðu samband við lækninn ef þú finnur fyrir einkennum vessaþurrðar svo sem miklum þorsta, sundli eða vægum svima, munnþurrki eða ef þvaglátin eru minni eða þvagið dekkra en venjulega. Það gæti þurft að aðlaga dreypið.

Aðrar athuganir

Læknirinn mun fylgjast sérstaklega vel með

- þarmastarfsemi þinni.
- þér með tilliti til einkenna sem gefa til kynna vandamál í lifur, gallblöðru, gallrás eða brisi.

Ef læknirinn tekur eftir mikilvægum breytingum gæti þurft frekari skoðanir til að ákveða hvort þú eigir að halda áfram meðferð með Zeydovio.

Börn og unglingar
Zeydovio er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Zeydovio
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Zeydovio getur aukið frásog annarra lyfja úr þörmum, sérstaklega lyfja þar sem bilið á milli öruggs og skaðlegs skammts er lítið. Læknirinn gæti þurft að breyta skammti þeirra lyfja.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti skaltu forðast notkun Zeydovio.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun tækja eða véla
Zeydovio hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Zeydovio

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum. Læknir með reynslu af meðferð stuttþarmaheilkennis mun hefja meðferðina.

Ráðlagður skammtur af Zeydovio er 10 mg tvisvar í viku með 3-4 daga millibili á milli skammta.

Zeydovio er fáanlegt sem áfylltur lyfjapenni með stökum skammti.

- Sprautaðu 10 mg skammtinum af Zeydovio undir húðina (inndæling undir húð) á maga (kvið) eða læri.
- Ekki má sprauta Zeydovio í bláæð eða vöðva.
- Í hvert skipti sem þú notar Zeydovio skaltu velja annan stað en þann sem þú notaðir þegar þú sprautaðir þig síðast.
- Ekki deila lyfjapennanum þínum með öðrum.

Lestu og farðu vandlega eftir „notkunarleiðbeiningunum“ aftast í þessum fylgiseðli áður en þú notar áfyllta lyfjapennann.

Ef notaður er stærri skammtur af Zeydovio en mælt er fyrir um
Ef þú sprautar stærri skammti af Zeydovio en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

Ef gleymist að nota Zeydovio
Ef þú gleymir skammti skaltu nota hann um leið og þú manst eftir honum. Notaðu næsta skammt samkvæmt upphaflegri áætlun. Ekki nota 2 skammta á sama degi.

Ef hætt er að nota Zeydovio
Haltu áfram að nota lyfið eins lengi og læknirinn ávísar því. Ekki hætta að nota lyfið án þess að ráðfæra þig við lækninn vegna þess að skyndileg stöðvun getur valdið breytingum á vökvajafnvægi.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir
Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi). Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða bráðamóttöku ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum: skyndilega öndunarerfiðleika eða mæði, bólgu (í andliti, vörum, tungu eða hálsi), þrengsli í hálsi eða erfiðleika við kyngingu, veruleg útbrot, ofsakláða eða kláða, sérstaklega ef þetta er útbreitt, sundl, yfirlið eða örmögnun, hraðan eða óreglulegan hjartslátt. Þessi einkenni geta verið lífshættuleg og útheimta tafarlausa meðferð.
- Garnaþröng og/eða garnateppa (þrenging og/eða stífla í þörmum). Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða bráðamóttöku ef þú færð einkenni eins og verulegan magaverk, uppköst, krampa, bólgu á kvið eða umhverfis stómað og hægðatregðu.
- Brisbólga. Hafðu tafarlaust samband við lækninn eða bráðamóttöku ef þú færð verulegan verk í efri hluta kviðar, ógleði, uppköst, verk sem versnar eftir að þú borðar eða hita.
- Minnkað gallflæði frá gallblöðru og/eða bólga í gallblöðru (gallblöðrubólga). Hafðu samband við lækninn eða bráðamóttöku ef þú færð einkenni eins og gulnun í húð og augnhvítu, kláða, dökkt þvag og ljósar hægðir eða verk ofarlega hægra megin í kvið eða á honum miðjum.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Sýking eða bólga í gallrás (gallrásabólga). Hafðu samband við lækninn eða bráðamóttöku ef þú færð hita og kuldahroll, verk ofarlega hægra megin kvið, gulnun í húð eða augnhvítu, dökkt þvag og ljósar eða leirlitaðar hægðir, ógleði eða uppköst, mikið máttleysi eða vanlíðan.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Vökvasöfnun/vökvaofmagn
- Uppköst
- Magaverkur (kviðverkur)
- Þemba (þaninn kviður)
- Flökurleiki (ógleði)
- Roði, verkur eða bólga á stungustað
- Fylgikvillar stóma (tilbúið op til að fjarlægja úrgang), verkur í stóma, bólga í stóma, roði eða sár í stóma.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Separ (smár óeðlilegur útvöxtur) í digurgirni (ristli eða endaþarmi)
- Separ í maga
- Hægðatregða

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Separ í efsta hluta smáþarma (skeifugörn)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zeydovio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða áfyllta lyfjapennans á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa. Haldið fjarri kælielementinu.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef lausnin er ekki tær, litlaus og laus við sýnilegar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Fargið notaða lyfjapennanum í heild sinni í nálabox.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zeydovio inniheldur
Virka innihaldsefnið er glepaglútíð (sem asetatsalt). Hver stakskammts áfylltur lyfjapenni inniheldur 10 mg af glepaglútíði (sem asetatsalt) í 0,5 ml af lausn.
Önnur innihaldsefni eru: L-histidín, mannitól, L-arginín, ediksýra og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Zeydovio og pakkningastærðir
Zeydovio er tær, litlaus lausn.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,5 ml af lausn í glersprautu (gler af gerð I) með áfastri nál úr ryðfríu stáli af stærð 29G, stífri nálarhlíf (úr pólýprópýleni) og gúmmístimpli (úr brómóbútýli).

Áfyllta sprautan er hluti af einnota áfylltum lyfjapenna úr pólýkarbónati (PC), pólýoxýmetýleni (POM) og akrýlnítrílbútadíenstýreni (ABS).

Pakkningastærð með 1 áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmörk

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Zeydovio 10 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
glepaglútíð

Lestu þessar leiðbeiningar áður en þú notar lyfjapennann. Fylgdu leiðbeiningunum vandlega meðan þú sprautar.

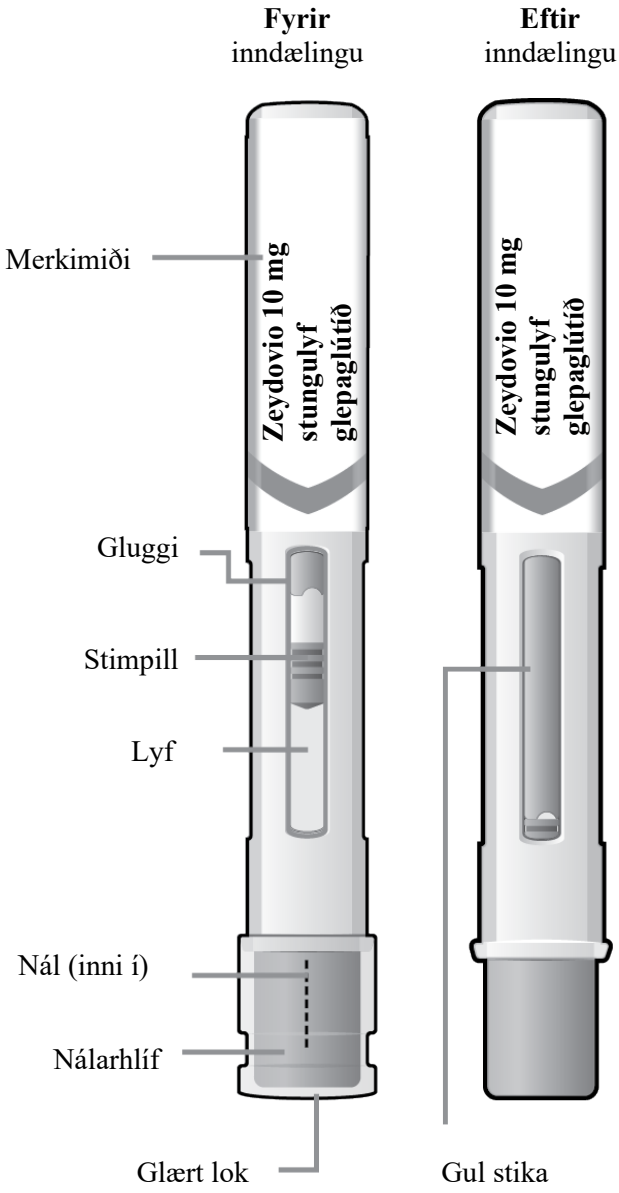
Hver áfylltur Zeydovio lyfjapenni inniheldur einn 10 mg skammt af glepaglútíði og honum á að sprauta undir húðina (inndæling undir húð).

Lyfjapenninn er einnota og ekki er hægt að nota hann aftur.

Lyfjapenninn hefur glugga til að skoða lyfið og fylgjast með framvindu inndælingarinnar.

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir.

Hlutar lyfjapennans



Eftir inndælingu fyllir gula stikan gluggann. Nálarhlífin rennur niður yfir nálina og læsist.

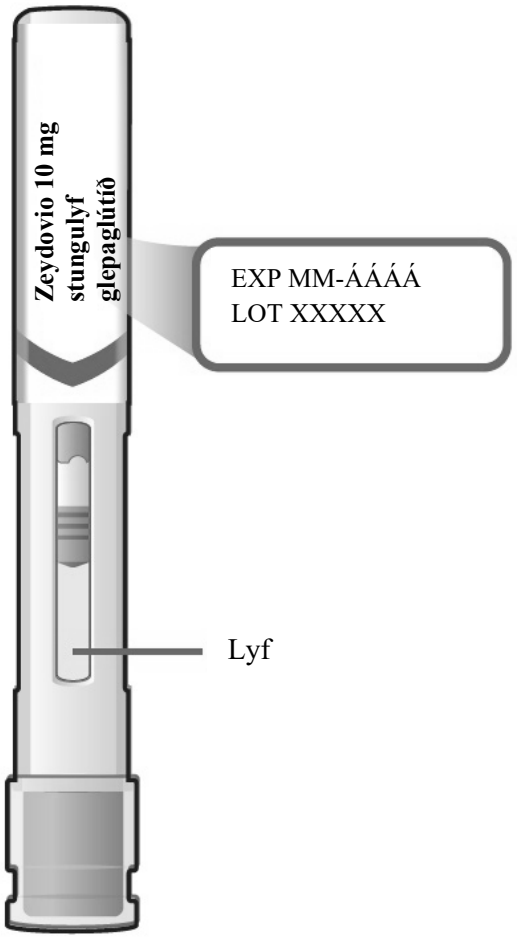
Mikilvægar upplýsingar

- **Ekki** nota lyfjapennann aftur
- **Deildu aldrei** lyfjapennanum með öðrum
- **Ekki** nota lyfjapennann ef:
    - glæra lokið vantar eða ef það er ekki vel fest
    - lyfjapenninn virðist skemmdur
    - fyrningardagsetningin (EXP) (prentuð á merkimiðann og öskjuna) er liðin
- **Ekki** fjarlægja glæra lokið fyrr en komið er að inndælingu

Geymsla

Sjá kafla 5 í fylgiseðlinum, „Hvernig geyma á Zeydovio“.

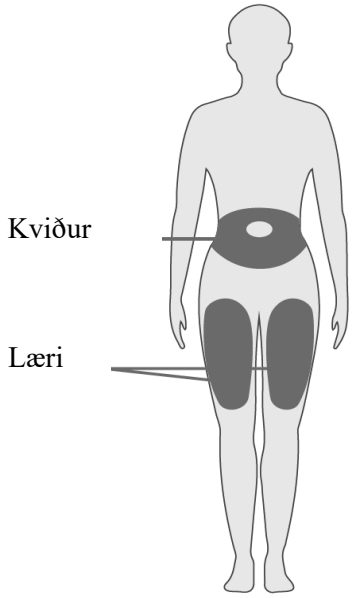
Geymið lyfjapennann þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Inndæling undirbúin	
1. Skoðaðu lyfjapennann Skoðaðu lyfjapennann til að tryggja að: ✓ Heiti lyfsins sé rétt ✓ Lyfið sé tært og innihaldi EKKI agnir (loftbólur eru eðlilegar). ✓ Fyrningardagsetningin (EXP) sé EKKI liðin ✓ Ekki sjáist nein merki um skemmdir	

2. Veldu og hreinsaðu stungustað

a. Veldu stungustað á læri eða kvið (a.m.k. 5 cm frá naflanum). Veldu annan stað en þar sem þú sprautaðir lyfinu síðast.

Ekki sprauta í svæði þar sem húðin er aum, marin, rauð, hörð, með örum eða slitförum.
Ekki sprauta í gegnum föt.



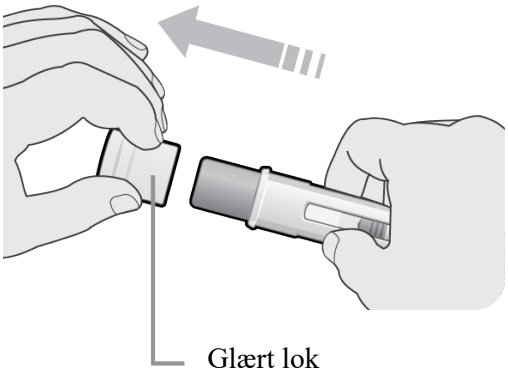
b. Fjarlægðu fatnað sem hylur stungustaðinn þannig að húðin sé ber.

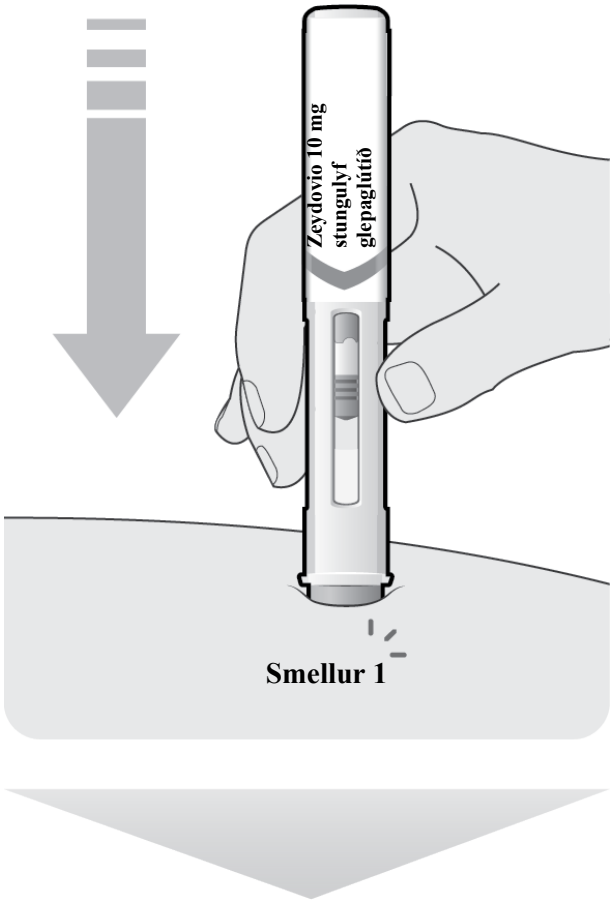
c. Hreinsaðu stungustaðinn samkvæmt fyrirmælum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins.

3. Fjarlægið glæra lokið

Dragðu glæra lokið beint af pennanum.
Ekki setja lokið aftur á eftir að það hefur verið tekið af.

Til að forðast nálastunguáverka skaltu **ekki** snerta nálarhlífina.

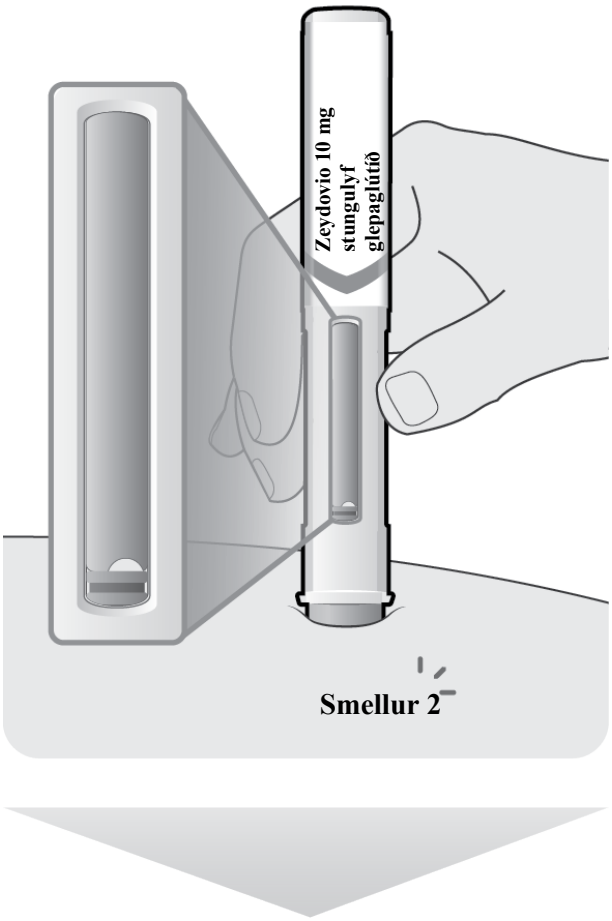


Sprautað	
4. Sprautaðu (tekur 5-10 sekúndur) a. Þrýstu lyfjapennanum beint niður og haltu honum á húðinni þar til nálarhlífin sést ekki lengur. Þú gætir heyrt smell.	

b. Haltu lyfjapennanum niðri þar til gula stikan fyllir gluggann. Gakktu úr skugga um að gula stikan hafi hætt að hreyfast.

Þú gætir heyrt annan smell.

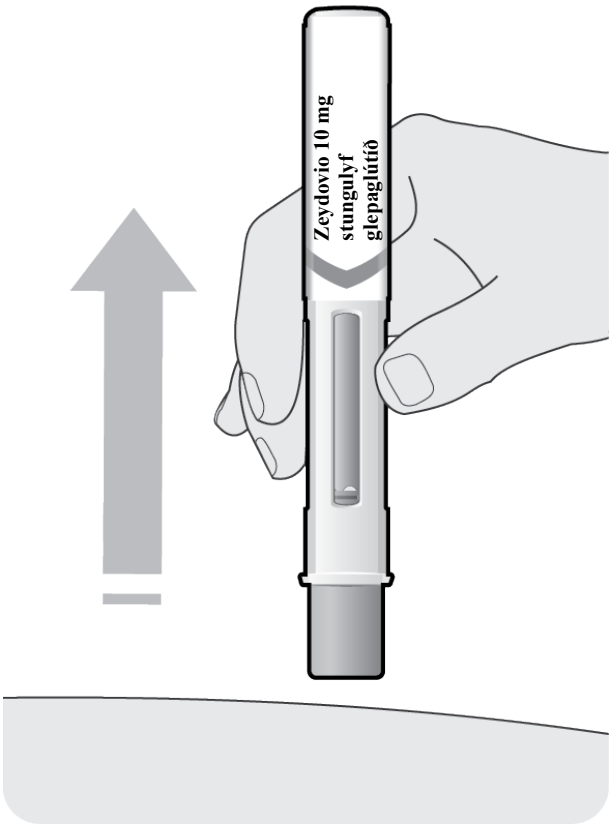
Ekki færa, snúa eða breyta stefnu lyfjapennans meðan þú sprautar.



c. Lyftu lyfjapennanum hægt beint upp af húðinni. Þegar pennanum hefur verið lyft rennur nálarhlífin niður yfir nálina og læsist.

Ekki fjarlægja lyfjapennann fyrr en allur skammturinn hefur verið gefinn.

Ekki reyna að setja glæra lokið aftur á.



Förgun notaðs lyfjapenna	
Aðrar upplýsingar Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið. Fargið notaða lyfjapennanum í heild sinni í nálabox.	