I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, nurodyta 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeydovio 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje (0,5 ml tirpalo) yra 10 mg glepaglutido (acetato pavidalu).

Visas pagalbinių medžiagų sąrašas pateikiamas 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus bespalvis tirpalas, kurio pH – 6,5–7,5, o osmoliališkumas – 200–380 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zeydovio skirtas suaugusiųjų trumposios žarnos sindromo (TŽS) gydymui. Po operacijos ir žarnyno adaptacijos laikotarpio pacientų būklė turi būti stabili.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint TŽS gydymo patirties turinčiam sveikatos priežiūros specialistui.

Gydymo Zeydovio negalima pradėti, kol nėra pagrindo manyti, kad po žarnyno adaptacijos laikotarpio paciento būklė stabili, o parenterinis skysčių ir maisto medžiagų palaikymas – optimizuotas. Be to, prieš pradedant gydymą būtina atlikti visos storosios žarnos kolonoskopiją ir viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopiją (arba alternatyvų vaizdinį tyrimą) ir, jei reikia, pašalinti polipus (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama glepaglutido dozė – 10 mg, ji leidžiama du kartus per savaitę.

Gydymo poveikį reikia įvertinti po 6 mėnesių. Jei po šių 6 mėnesių bendro pagerėjimo nepasiekiama, reikia apsvarstyti galimybę pakeisti gydymą alternatyviu arba visiškai nutraukti gydymą GLP-2 analogais.

Pacientams, kuriems nebereikia parenterinio maitinimo, gydymą rekomenduojama tęsti.

Praleista dozė
Praleidus dozę, Zeydovio reikia suleisti kuo greičiau, o kitą dozę vartoti įprastą numatytą dieną. Tą pačią dieną dviejų dozių vartoti negalima.

Gydymo stebėsena
Vertinant klinikinę būklę, reikia atsižvelgti į individualius gydymo tikslus ir paciento pageidavimus. Visų pacientų gydymo veiksmingumą ir saugumą reikia nuolat atidžiai stebėti, vadovaujantis klinikinio gydymo gairėmis. Gydant glepaglutidu, būtina atidžiai stebėti paciento svorį ir mitybos būklę, kad būtų užtikrintas tinkamas maisto medžiagų palaikymas.

Tolesnę kolonoskopiją ir viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopiją (arba alternatyvų vaizdinį tyrimą) rekomenduojama atlikti vieną kartą per metus pirmuosius 2 metus nuo gydymo pradžios, o vėliau – mažiausiai kas 5 metus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo nutraukimas
Nutraukus glepaglutido vartojimą, gali sutrikti skysčių ir elektrolitų pusiausvyra. Nutraukus gydymą glepaglutidu, rekomenduojama stebėti pacientų skysčių ir elektrolitų būklę (žr. 4.4 skyrių). Jei bendra paciento būklė nepagerėja, gydymą glepaglutidu reikia nutraukti.

Senyvi pacientai
Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nedaug). Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Šiuos pacientus gydyti glepaglutidu reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Žarnyno nepakankamumas
Pacientams, kurie gydant glepaglutidu pasiekia enterinę autonomiją, dozės koreguoti nereikia. Klinikinių duomenų apie glepaglutido vartojimo pradžią TŽS sergantiems pacientams, kuriems yra žarnyno nepakankamumas, yra nedaug.

Vaikų populiacija
Glepaglutido saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar nenustatyti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti tik po oda.

Zeydovio reikia leisti po oda du kartus per savaitę, darant 3–4 dienų pertrauką tarp dozių ir naudojant vienadozį užpildytą švirkštiklį.

Zeydovio reikia suleisti po oda į pilvą arba šlaunį užpildytu švirkštikliu. Rekomenduojama keisti injekcijos vietas pasirinktoje suleidimo srityje (šlaunies ar pilvo).

Informacija apie ruošimą prieš vartojimą pateikta 6.6 skyriuje.

Šio vaistinio preparato vartojimo instrukcija pateikta skyriuje „Vartojimo instrukcija“ pakuotės lapelio pabaigoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvus arba įtariamas piktybinis navikas.

Pacientai, kuriems per pastaruosius penkerius metus buvo diagnozuotas virškinimo trakto, įskaitant kepenų, tulžies pūslės bei latakų sistemą ir kasą, piktybinis navikas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kolorektalinė neoplazija
Pradedant gydymą glepaglutidu, reikia atlikti kolonoskopiją ir pašalinti polipus. Rekomenduojama atlikti kolonoskopiją vieną kartą per metus pirmuosius 2 metus nuo gydymo pradžios, o vėliau – mažiausiai kas 5 metus. Atsižvelgiant į paciento savybes ir gretutines ligas, reikia individualiai įvertinti, ar būtina stebėti dažniau. Taip pat žr. 5.1 skyrių. Jei nustatomas polipas, rekomenduojama laikytis galiojančių polipų stebėjimo gairių. Nustačius piktybinį naviką, gydymą glepaglutidu būtina nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Skrandžio ir plonosios žarnos neoplazija
Per klinikinius tyrimus su į gliukagoną panašaus peptido 2 (*angl. glucagon-like peptide-2, GLP-2*) analogais pranešta apie skrandžio ir plonosios žarnos polipus (žr. 4.8 skyrių). Todėl pradedant gydymą glepaglutidu, rekomenduojama atlikti viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopiją arba kitą vaizdinį tyrimą, vėliau – vieną kartą per metus pirmuosius 2 gydymo metus, o paskui – mažiausiai kas 5 metus. Jei nustatomas polipas, jį reikia pašalinti. Nustačius virškinimo trakto piktybinį naviką, gydymą glepaglutidu būtina nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Žarnyno stenozė ir (arba) nepraeinamumas
Per klinikinius tyrimus su glepaglutidu pranešta apie žarnyno stenozę ir (arba) nepraeinamumą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia žarnyno stenozė ir (arba) nepraeinamumas, rekomenduojama laikinai nutraukti glepaglutido vartojimą. Išnykus nepraeinamumo požymiams glepaglutido vartojimą galima atnaujinti, jei tai kliniškai reikalinga. Pasikartojus žarnyno stenozei ir (arba) stomos nepraeinamumui, reikia iš naujo įvertinti tolesnio gydymo glepaglutidu poreikį.

Tulžies pūslės ir tulžies latakų ligos
Per klinikinius tyrimus su GLP-2 analogais pranešta apie cholecistitą, cholangitą (žr. 4.8 skyrių) ir cholelitiazę. Rekomenduojama stebėti kepenų ir tulžies pūslės funkciją. Pastebėjus kliniškai reikšmingų pokyčių, rekomenduojama atlikti tolesnį vertinimą, įskaitant tulžies pūslės ir (arba) tulžies latakų vaizdinius tyrimus, ir iš naujo įvertinti tolesnio gydymo glepaglutidu poreikį.

Kasos ligos
Per klinikinius tyrimus su glepaglutidu pranešta apie pankreatitą (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus pankreatitui, reikia iš naujo įvertinti tolesnio gydymo poreikį.

Skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimas
Siekiant išvengti skysčių pertekliaus arba dehidratacijos, glepaglutidą vartojantiems pacientams būtina atidžiai koreguoti parenterinį maitinimą. Visą gydymo laikotarpį, ypač jo pradžioje ir jį nutraukus, reikia atidžiai stebėti elektrolitų pusiausvyrą ir skysčių kiekį organizme.

Per klinikinius tyrimus su glepaglutidu pranešta apie skysčių perteklių (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams, ypač sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis (pvz., širdies nepakankamumu ir hipertenzija), nepasireiškia skysčių perteklius, ir patarti jiems kreiptis į gydytoją staiga priaugus svorio, patinus veidui ar kulkšnims ir (arba) atsiradus dusuliui. Pasireiškus kliniškai reikšmingam skysčių pertekliui, reikia koreguoti parenterinį maitinimą.

Dehidratacija
TŽS sergantys pacientai yra imlūs dehidratacijai, kuri gali sukelti ūminį inkstų nepakankamumą. Pacientams, vartojantiems glepaglutidą, parenterinį maitinimą reikia mažinti atsargiai ir nenutraukti jos staiga. Sumažinus parenterinį maitinimą, reikia įvertinti paciento skysčių kiekį organizme ir prireikus atitinkamai jį koreguoti.

Gydymo nutraukimas
Nutraukus gydymą glepaglutidu, gali sutrikti skysčių ir elektrolitų pusiausvyra. Nutraukus gydymą glepaglutidu, rekomenduojama stebėti pacientų skysčių ir elektrolitų būklę.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai
Pacientus, kartu vartojančius geriamuosius vaistinius preparatus, kurių dozę reikia titruoti arba kurių terapinis indeksas siauras, būtina atidžiai stebėti dėl galimos didesnės absorbcijos (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta.

Remiantis glepaglutido farmakodinaminiu poveikiu, galima didesnė kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų absorbcija. Rekomenduojama dažniau atlikti vaistinių preparatų, kurių terapinis indeksas siauras arba kuriems reikalingas klinikinis stebėjimas, klinikinę ir (arba) laboratorinę stebėseną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie glepaglutido vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo sumetimais nėštumo metu glepaglutido geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar glepaglutido ar metabolitų išsiskiria į moterų pieną.

Glepaglutido ar jo metabolitų nebuvo aptikta glepaglutidą gavusių žiurkių patelių 4 dienų amžiaus jauniklių kraujyje.

Atsargumo sumetimais žindymo metu Zeydovio geriau nevartoti.

Vaisingumas

Duomenų apie glepaglutido poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenys jokio neigiamo poveikio vaisingumui nerodo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zeydovio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos (mažėjimo tvarka) buvo reakcijos injekcijos vietoje (61 %), virškinimo trakto stomos komplikacijos (32,3 %, vertinant pacientus, turinčius stomą), pilvo skausmas (30,9 %), pykinimas (22 %), skysčių susilaikymas ir (arba) skysčių perteklius (17,1 %), vėmimas (14,6 %) ir pilvo pūtimas (12,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Lentelėje pateiktos su glepaglutidu susijusios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos trijuose III fazės klinikiniuose tyrimuose (dviejuose placebu kontroliuojamuose lygiagrečių grupių tyrimuose ir viename atvirame vienos grupės tyrime). Šiuose tyrimuose 123 TŽS sergantys 18–82 metų pacientai vartojo 10 mg glepaglutido vieną arba du kartus per savaitę iki 4,5 metų.

Toliau nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnio kategorijas, apibrėžiamas kaip nurodyta toliau.
Labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	**Labai dažnas**	**Dažnas**	**Nedažnas**
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas*	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Skysčių susilaikymas ir (arba) skysčių perteklius*		
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas Pilvo skausmas Pilvo pūtimas Pykinimas	Žarnyno stenozė ir (arba) nepraeinamumas* Pankreatitas Kolorektalinis polipas Skrandžio polipai Vidurių užkietėjimas	Dvylikapirštės žarnos polipas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Cholecistitas	Cholangitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcijos injekcijos vietoje*		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Virškinimo trakto stomos komplikacijos*		

* žr. skyrių Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Padidėjęs jautrumas
Per klinikinius tyrimus su glepaglutidu 9,8 % pacientų pranešta apie tokias nepageidaujamas reakcijas kaip padidėjęs jautrumas, išbėrimas injekcijos vietoje, dilgėlinė injekcijos vietoje ir eriteminis išbėrimas. Dauguma reakcijų buvo lengvos, vietinės ir trumpalaikės. Trys reiškiniai galėjo rodyti išplitusią padidėjusio jautrumo glepaglutidui reakciją, bet nė vienas nerodė anafilaksijos ar SNOR (sunkios nepageidaujamos odos reakcijos).

Skysčių susilaikymas ir (arba) skysčių perteklius
Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su skysčių susilaikymu ar skysčių pertekliumi, per klinikinius tyrimus pasireiškė 17,1 % pacientų. Tokios reakcijos apėmė periferinę edemą, hipervolemiją, skysčių susilaikymą ir išplitusią edemą.

Žarnyno stenozė ir (arba) nepraeinamumas
Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su žarnyno stenoze ir (arba) nepraeinamumu, pasireiškė 8,9 % pacientų. Šie reiškiniai apėmė žarnyno nepraeinamumą, žarnyno stenozę, plonosios žarnos nepraeinamumą ir subileusą.

Reakcijos injekcijos vietoje
Reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė 61 % glepaglutidą vartojusių pacientų. Reakcijos apėmė tokius simptomus injekcijos vietoje kaip sukietėjimas, kraujosruvos ar hematoma, eritema, skausmas, parestezija, patinimas, išbėrimas ir niežėjimas. Reakcijos injekcijos vietoje paprastai buvo lengvos.

Stomos komplikacijos
Apie stomos komplikacijas pranešta 32,3 % glepaglutidu gydytų pacientų, turinčių stomą. Maždaug 14 % atvejų dėl to prireikė chirurginės intervencijos. Dažniausiai pastebėtos stomos vietos komplikacijos buvo lengva ar vidutinio sunkumo stomos išsikišusios dalies (spenelio) edema ir (arba) padidėjimas. Kitos stomos vietos komplikacijos buvo eritema, kraujavimas, išopėjimas, infekcija, dirginimas ir skausmas.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV) nustatyta iš viso 88 % pacientų, gydytų glepaglutidu. APV rodikliai (dažnis ir titrai) didžiausi buvo po 12–24 gydymo savaičių, o toliau tęsiant gydymą glepaglutidu jie turėjo tendenciją mažėti. Taip pat pastebėta, kad kryžmiškai su žmogaus GLP-2 reaguojantys APV, kurių nustatyta 26 % pacientų, tęsiant gydymą glepaglutidu, ilgainiui išnyko.

Per gydymo laikotarpį, trukusį iki 4,5 metų, nenustatyta jokio kliniškai reikšmingo APV poveikio glepaglutido farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema, nurodyta V priede.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia klinikinio kūrimo metu tirta glepaglutido dozė buvo 96 mg, kuri sveikiems tiriamiesiems vieną kartą suleista po oda. Didžiausia pacientams skirta glepaglutido dozė buvo 20 mg per parą, 14 dienų leidžiama po oda. Jokių netikėtų sisteminių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė. Kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistiniai preparatai, įvairūs virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas: A16AX26

Veikimo mechanizmas

Glepaglutidas yra ilgai veikiantis GLP-2 analogas. Glepaglutidą sudaro 39 aminorūgštys. Sušvirkštus glepaglutidą po oda, poodiniame audinyje susidaro sankaupa, iš kurios išsiskiria glepaglutidas ir jo du pagrindiniai metabolitai (abu farmakologiškai aktyvūs GLP-2 agonistai).

GLP-2 yra peptidas, kurį išskiria L ląstelės, daugiausia esančios distalinėje klubinės žarnos dalyje ir storojoje žarnoje. GLP-2 pasižymi intestinotrofinėmis savybėmis ir, kaip žinoma, gerina žarnyno bei vartų venos kraujotaką, slopina skrandžio rūgšties išsiskyrimą ir žarnyno motoriką. Neklinikiniuose

tyrimuose nustatyta, kad glepaglutidas skatina augimą, todėl padidėja gleivinės storis ir pailgėja žarnynas.
TŽS sergančių pacientų II fazės klinikiniame tyrime nustatyta, kad glepaglutidas padidino žarnyno epitelio aukštį ir kriptų gylį.

Farmakodinaminis poveikis

Atlikus funkcinius *in vitro* tyrimus nustatyta, kad glepaglutidas yra didelio afiniškumo GLP-2 receptorių agonistas, pasižymintis receptorių aktyvumu pikomolinių verčių diapazone. Glepaglutido agonistinį aktyvumą patvirtina *in vivo* duomenys, kurie rodo reikšmingą įvairių rūšių gyvūnų plonosios žarnos masės ir ilgio padidėjimą, taikant įvairias dozavimo schemas.

Remiantis veikimo mechanizmu ir trofiniu poveikiu žarnyno gleivinei, gali kilti plonosios ir (arba) storosios žarnos neoplazijos skatinimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Absorbcija žarnyne
Glepaglutido gebėjimas gerinti absorbciją žarnyne tirtas 21 dienos kryžminiame, dvigubai koduotame, vienacentriame dozių parinkimo tyrime. Jame dalyvavo 18 suaugusių TŽS sergančių pacientų (13 su žarnyno nepakankamumu ir 5 su žarnyno funkcijos sutrikimu). Jiems kasdien buvo skiriamos 0,1 mg, 1 mg ir 10 mg dozės (po 12 pacientų kiekvienoje dozės grupėje).

Kitame tyrime (EASE-4) glepaglutido poveikis absorbcijai žarnyne vertintas po 24 savaičių, 10 pacientų, sergančių TŽS (8 su žarnyno nepakankamumu ir 2 su žarnyno funkcijos sutrikimu), kartą per savaitę vartojus 10 mg glepaglutido dozę.

Abiejų tyrimų duomenimis, nustatytas kliniškai reikšmingas žarnyno absorbcijos pajėgumo (įskaitant šlapiojo svorio, energijos ir elektrolitų absorbciją) padidėjimas vartojant 1 mg dozę vieną kartą per parą (1KP), 10 mg 1KP ir 10 mg dozę kartą per savaitę (1KS). EASE-4 tyrimo duomenimis, vidutinis šlapiojo svorio absorbcijos standartinio nuokrypio (SN) pokytis nuo pradinio lygio iki 24-os savaitės buvo 398,4 (581,6) g per parą, o energijos absorbcijos – 1 037,7 (1 182,2) kJ per parą. Abiejų tyrimų duomenimis, žarnyno absorbcijos pajėgumo parametrai padidėjo panašiai.

Žarnyno epitelis
EASE-1 tyrime matuotas citrulino kiekis plazmoje – GLP-2 receptorių aktyvacijos ir enterocitų masės biologinis žymuo. Po 24 gydymo savaičių glepaglutido dozių grupėse, palyginti su placebu, pastebėtas nuo dozės priklausomas citrulino kiekio plazmoje padidėjimas nuo pradinio lygio.

Širdies elektrofiziologija
Vartojant 10 kartų didesnę už rekomenduojamą dozę, glepaglutidas kliniškai reikšmingai QT intervalo nepailgino.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

EASE-1 tyrimas
Du kartus per savaitę (2KS) arba vieną kartą per savaitę (1KS) vartojamo 10 mg glepaglutido veiksmingumas ir saugumas vertinti 24 savaičių, dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, daugiacentriame, placebu kontroliuojamame trijų grupių tyrime (EASE-1 tyrimas). Jame dalyvavo 106 TŽS sergantys pacientai (suskirstyti atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1), kuriems mažiausiai 3 dienas per savaitę buvo reikalingas ir stabiliai taikomas parenterinis maitinimas (PM).

Tiriamųjų populiacijos amžiaus vidurkis buvo 55 metai (nuo 20 iki 82 metų), 25 pacientai buvo vyresni nei 65 metų, 4 pacientai – vyresni nei 75 metų, o 53,8 % tiriamųjų buvo moterys. Stomą turėjo 55 % (58/106) pacientų. Visose trijose gydymo grupėse PM tūris ilgainiui mažėjo ir nustatytas stiprus atsako priklausomumo nuo dozės ryšys, t. y. kuo dažniau buvo skiriamas glepaglutidas, tuo labiau mažėjo PM tūris. Vartojant 10 mg glepaglutido 2KS, po 24 savaičių pastebėtas statistiškai reikšmingas PM tūrio sumažėjimas nuo pradinio lygio, palyginti su placebu (žr. 2 lent. ir 1 pav.).

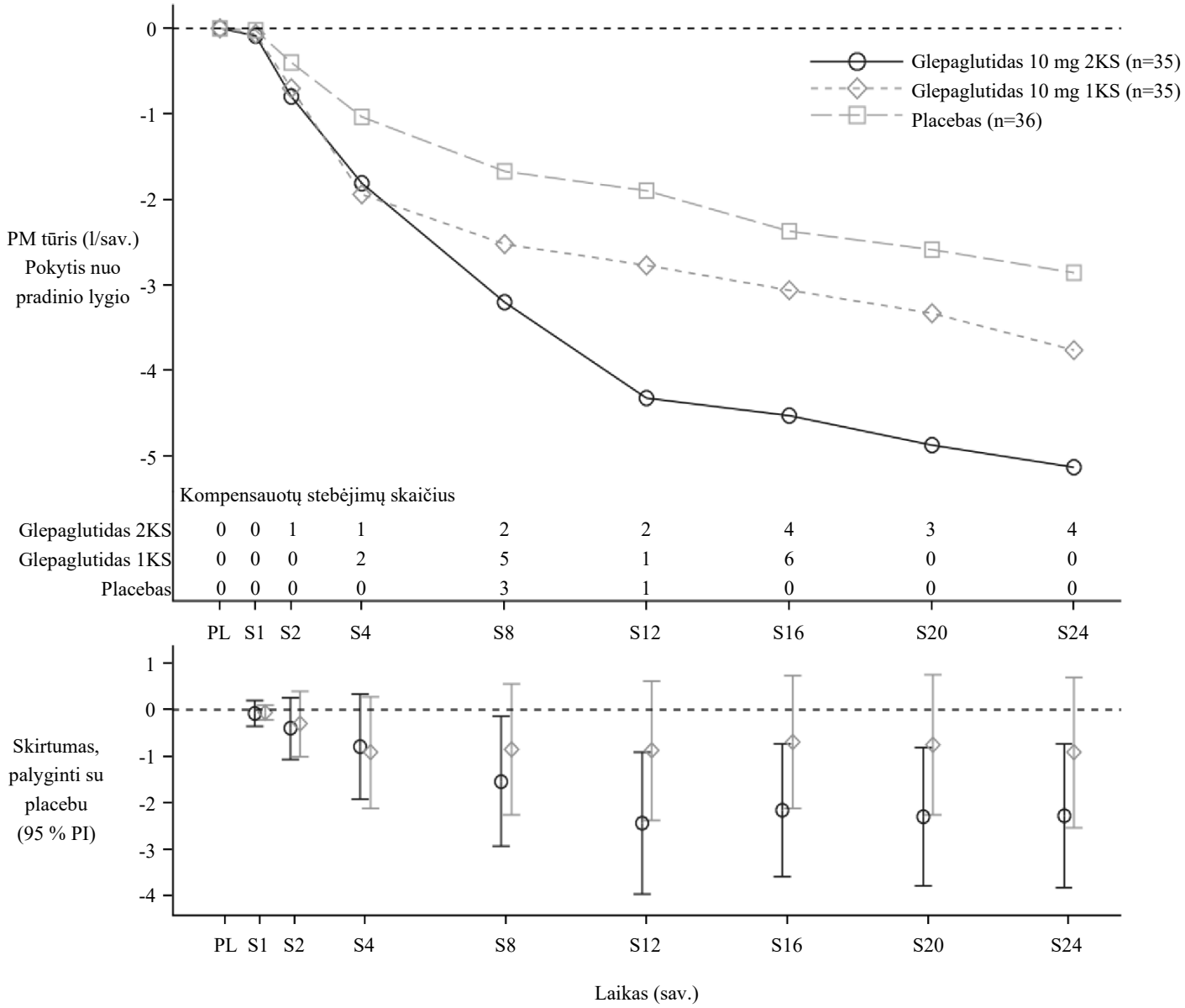
24-ą savaitę iš viso 9 pacientams (5 pacientams (14 %) 2KS grupėje ir 4 pacientams (11 %) 1KS grupėje) visiškai nebereikėjo PM, o placebo grupėje tokių pacientų nebuvo.

Vartoti 10 mg glepaglutido 1KS nerekomenduojama.

2 lentelė. EASE-1 tyrimo rezultatai 24-ą savaitę

Vertinamoji baigtis	**Glepaglutidas 2KS (N=35)**	**Placebas (N=36)**	**Skirtumas 2KS – placebas [95 % PI] p reikšmė**
PM tūrio pokytis (l/sav.)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p=0,0039
Pacientai, kuriems savaitinis PM tūris sumažėjo bent 20 % (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p=0,0243
Pacientai, kuriems PM sutrumpėjo daugiau nei 1 diena (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p=0,0043

* NS: statistiškai nereikšminga



Santrumpos. 2KS: du kartus per savaitę; 1KS: vieną kartą savaitę; N: pacientų skaičius tyrimo analizės imtyje; NPE: nukopijuota pagal etaloną; KK: kartotinis kompensavimas; PM: parenterinis maitinimas.
Pastabos. MMRM modelyje gydymo grupė, vizitas, stratifikacijos veiksnys, gydymo ir vizito sąveika vertinami kaip veiksniai, o pradinis PM tūris (l/sav.) – kaip kovariatė. Dispersijos įvertis pagrįstas nestruktūrizuota kovariacijos matrica gydymo grupės viduje. Stratifikacijos veiksnys: savaitinio PM tūrio poreikis < 12 l/sav. ir ≥ 12 l/sav.

1 Pav. EASE-1 tyrimas. PM tūrio (l/sav.) pokytis nuo pradinio lygio pagal vizitą – gydymo strategija
estimandas – pirminė statistinė analizė (KK NPE)

EASE-2 tyrimas
Ilgalaikis klinikinis saugumas ir veiksmingumas vertinami tyrime, kuriame dalyvauja 114 TŽS sergančių pacientų (96 baigę EASE-1 tyrimą ir 18 anksčiau negydytų pacientų, kurie atsitiktine tvarka tiesiogiai įtraukti į EASE-2 tyrimą).

EASE-1 tyrimo rezultatai buvo patvirtinti nustačius PM tūrio sumažėjimą -5,4 l/sav. nuo pradinio lygio, 10 mg glepaglutido 2KS vartojant 6 mėnesius. Sumažėjimas išliko iki 2 metų, o 28 pacientams, baigusiems 2 metų gydymą 10 mg glepaglutido 2KS, PM tūris vidutiniškai sumažėjo 6,4 l/sav.

Vartojant 10 mg glepaglutido 2KS, PM sumažėjo ≥ 1 d./sav. 61,7 % pacientų po 6 mėnesių, 60,0 % – po 12 mėnesių ir 67,9 % – po 24 mėnesių.

Bent 20 % sumažėjęs savaitinis PM tūris nuo pradinio lygio buvo nustatytas 74,5 %, 85,7 % ir 92,9 % pacientų atitinkamai po 6, 12 ir 24 mėnesių 10 mg glepaglutido 2KS gydymo grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zeydovio tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių trumposios žarnos sindromo gydymo rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suleidus glepaglutido po oda, laikas iki didžiausios ekspozicijos buvo 4–36 val. vartojant 1KS ir 4–24 val. vartojant 2KS. Stabili apykaita pasiekiama po 2–3 savaičių gydymo glepaglutidu.

Didžiausia ekspozicija TŽS sergantiems pacientams po ilgalaikio (iki 4,5 metų) gydymo 10 mg glepaglutido 2KS buvo 4 731 pmol/l (C_{max} geometrinis vidurkis, intervalas – [1 755; 13 510]), o vienkartinė didžiausia 96 mg glepaglutido dozė, suleista sveikam tiriamajam, lėmė didžiausią 73 677 pmol/l ekspoziciją (C_{max} geometrinis vidurkis, intervalas – [42 934; 155 908]). Didesnės dozės ir ekspozicijos netirtos.

Poodinėje sankaupoje glepaglutidas intensyviai metabolizuojamas, todėl po injekcijos po oda pirminio vaistinio preparato absoliutusis biologinis prieinamumas mažas (0,5 %). Iš sankaupos išsiskiria dideli aktyviųjų metabolitų M1 ir M2 kiekiai, o pasiekus stabilią apykaitą ir vartojant vaistinį preparatą 2KS, savaitinė kumuliacinė M1 ir M2 ekspozicija ($AUC_{0\text{-}168h}$) viršija pirminio junginio ekspoziciją atitinkamai 1,8 karto ir 21 kartą. Dėl to farmakologiškai reikšmingas glepaglutido biologinis prieinamumas gerokai didesnis už absoliutųjį pirminio junginio biologinį prieinamumą.

Bendrojo glepaglutido kaupimosi santykis vartojant 2KS – maždaug 1,7. Antikūnų prieš glepaglutidą poveikis šiam santykiui nereikšmingas.

Pasiskirstymas

Po intraveninės injekcijos nepakitusio vaistinio preparato pasiskirstymo tūris (V_{SS}) stabilioje apykaitoje yra 14,0 l. Panašūs maži pasiskirstymo tūriai po nepakitusio vaistinio preparato, M1 ir M2 injekcijų į veną rodė pasiskirstymą į tarpląstelinį tarpą (remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis).

Biotransformacija

Po glepaglutido injekcijos po oda vykstant karboksiterminaliniam proteoliziniam skilimui susidaro aktyvieji metabolitai. Bendrąjį glepaglutidą sudaro nepakitęs vaistinis preparatas, M1 ir M2. Visi metabolitai *in vitro* – stiprūs GLP-2 agonistai.

Katabolizmo būdais glepaglutidas, M1 ir M2 toliau metabolizuojami į mažus peptidus, o pastarieji – į laisvąsias aminorūgštis.

Eliminacija

Pagrindinis eliminacijos kelias – proteolizinis metabolizmas.

Apskaičiuotas efektyvusis po oda 2KS vartojamo 10 mg glepaglutido pusinės eliminacijos laikas TŽS sergantiems pacientams siekia maždaug 70 valandų.

Sveikiems tiriamiesiems vaistinį preparatą suleidus į veną (IV), pirminio glepaglutido klirensas buvo 5,72 l/h.

Tiesinis (netiesinis) pobūdis

Sveikiems tiriamiesiems bendroji glepaglutido ekspozicija (AUC) proporcingai dozei didėjo po vienkartinių iki 24 mg dozių, o esant stabiliai apykaitai – skiriant 1KS nuo 5 mg iki 10 mg.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Remiantis stebėtais duomenimis ir populiacijos farmakokinetikos (FK) analize, amžius (tirtas intervalas – 18–82 metai), lytis, kūno svoris (tirtas intervalas – 42,4–107 kg), rasė ir inkstų funkcijos sutrikimas (lengvas, vidutinio sunkumo, sunkus) kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetikai neturi.

Inkstų funkcijos sutrikimas

I fazės tyrime tirtas inkstų funkcijos sutrikimo poveikis glepaglutido farmakokinetikai po oda suleidus 10 mg glepaglutido. Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir (arba) galutinės stadijos inkstų liga neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio glepaglutido farmakokinetikai. Žr. 4.2 skyrių.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, kliniškai reikšmingų glepaglutido farmakokinetikos pokyčių nėra. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nedaug. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Žr. 4.2 skyrių.

Vaistinių preparatų sąveika

In vitro tyrimai parodė, kad glepaglutidas nepasižymi gebėjimu slopinti ar indukuoti CYP450 fermentų ir slopinti žmogaus vaistų pernešėjų baltymų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksiškumo reprodukcijai bei vystymuisi neklinikinių tyrimų duomenys specialaus pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeniškumo tyrimai atlikti su žiurkėmis ir pelėmis. Pelėms glepaglutidas neoplazinio augimo virškinimo trakte nesukėlė. Tiriant žiurkes, nuo mažiausios 0,2 mg/kg per parą dozės, atitinkančios mažiausiai 4 kartus didesnę ekspoziciją nei žmogui, dvylikapirštėje žarnoje pastebėtos adenomos ir adenokarcinomos.

Visų dozių lygmenų žiurkių ir pelių patinų injekcijos vietose rasta fibrosarkomų; laikoma, kad tai – reakcija į lėtinį graužikų audinių dirginimą ir uždegimą. Šių navikų nepastebėta gyvūnų patelėms, tikėtina, kad jų reikšmė žmonėms ribota.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas

Manitolis
L-argininas (pH koreguoti)
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti. Laikyti toliau nuo šaldymo elemento.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotės pobūdis ir turinys

0,5 ml tirpalo stikliniame (I tipo stiklo) užpildytame švirkšte su pritvirtinta 29 dydžio nerūdijančiojo plieno adata, kietu adatos gaubteliu (polipropileno) ir guminiu stūmokliu (bromobutilo).

Užpildytas švirkštas įstatytas į vienkartinį užpildytą švirkštiklį, pagamintą iš polikarbonato (PK), polioksimetileno (POM) ir akrilnitrilo butadieno stireno (ABS).

Pakuotės dydis – 1 užpildytas švirkštiklis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tvarkymas

Vienadozis užpildytas švirkštiklis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Užpildytas švirkštiklis skirtas naudoti tik vienam asmeniui.

Zeydovio negalima vartoti, jei tirpalas nėra skaidrus, bespalvis ir be matomų dalelių.

Zeydovio negalima vartoti, jei jis buvo užšaldytas.

Būtina atidžiai laikytis pakuotės lapelio pabaigoje pateiktos šio vaistinio preparato vartojimo instrukcijos.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2075/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmosios registracijos data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Reikalavimai dėl šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) pateikimo išdėstyti Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris numatytas Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje, ir bet kokiuose vėlesniuose atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų interneto portale.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP turi pateikti per 6 mėnesius po registracijos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA, KURI TURI BŪTI ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeydovio 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
glepaglutidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje (0,5 ml tirpalo) yra 10 mg glepaglutido (acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, manitolis, L-argininas, acto rūgštis, injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
1 užpildytas švirkštiklis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda
Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti. Laikyti toliau nuo šaldymo elemento.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2075/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Zeydovio

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Yra 2D brūkšninis kodas, kuriame nurodytas unikalus identifikatorius.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ – UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zeydovio 10 mg injekcija
glepaglutidas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Tik vienkartiniam vartojimui

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

Zealand Pharma A/S

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: Informacija pacientui

Zeydovio 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
glepaglutidas

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Kaip pranešti apie šalutinį poveikį, nurodyta 4 skyriaus pabaigoje.

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio. Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Tai apima ir šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zeydovio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zeydovio
3. Kaip vartoti Zeydovio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zeydovio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zeydovio ir kam jis vartojamas

Zeydovio sudėtyje yra veikliosios medžiagos glepaglutido. Jis vartojamas suaugusiųjų trumposios žarnos sindromui (TŽS) gydyti. TŽS yra būklė, pasireiškianti, kai žmogus dėl operacijos ar ligos netenka didelės dalies plonosios žarnos (žarnyno). Kadangi plonoji žarna yra atsakinga už maisto medžiagų, skysčių ir vitaminų pasisavinimą iš maisto, jos sutrumpėjimas reiškia, kad organizmas negali pasisavinti pakankamai reikiamų medžiagų.

Zeydovio veiklioji medžiaga glepaglutidas skirtas imituoti organizme esantį hormoną – į gliukagoną panašų peptidą 2 (GLP-2), taip padedant palaikyti žarnyno sveikatą. Tai padeda žarnynui įsisavinti maistines medžiagas ir skysčius iš maisto bei gėrimų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zeydovio

Zeydovio vartoti draudžiama:
- jeigu yra alergija glepaglutidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate vėžiu arba įtariama, kad juo sergate.
- jeigu per pastaruosius 5 metus Jums buvo diagnozuotas virškinimo trakto (organų sistemos, kuri virškina maistą, pasisavina maisto medžiagas ir pašalina iš organizmo atliekas) vėžys. Tai apima vėžį, pažeidžiantį kepenis, tulžies pūslę ar tulžies latakus arba kasą.

Jeigu kuri nors iš pirmiau nurodytų sąlygų Jums tinka, Zeydovio vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Zeydovio, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Prieš pradėdami vartoti Zeydovio, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju:

- jeigu Jūsų kepenų funkcija labai susilpnėjusi.
- jeigu sergate širdį ar kraujagysles veikiančia liga (širdies ir kraujagyslių liga), pvz., yra padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija) ar silpna širdis (širdies nepakankamumas). Šių ligų požymiai gali būti staigus svorio padidėjimas, veido ar kulkšnių patinimas, dusulys.

Jeigu bent viena iš išvardytų sąlygų Jums tinka arba nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Zeydovio, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Skirdamas Jums šį vaistą, gydytojas atsižvelgs į šiuos veiksnius.

Medicininiai patikrinimai prieš pradedant gydymą Zeydovio ir jo metu

Skrandžio, plonosios ir storosios žarnos viduje gali susidaryti polipų. Jie tikrinami atliekant skrandžio ir žarnyno endoskopiją, kad būtų galima pamatyti, ar nėra polipų.

Prieš pradedant vartoti Zeydovio, gydytojas ištirs Jūsų skrandį, plonąją ir storąją žarną, ar nėra polipų. Jei bus rasta polipų, jie bus pašalinti.

Rekomenduojama, kad pirmuosius 2 metus po gydymo Zeydovio pradžios šiuos tyrimus gydytojas atliktų vieną kartą per metus, o vėliau – mažiausiai kas 5 metus.

Jei polipe bus aptikta vėžinių ląstelių, gydytojas nurodys Jums nutraukti šio vaisto vartojimą.

Žarnyno susiaurėjimas ir (arba) nepraeinamumas. Vartojant glepaglutidą pranešta apie žarnyno susiaurėjimą ir (arba) nepraeinamumą. Jei Jums pasireikš žarnyno susiaurėjimas ar nepraeinamumas, gydytojas nurodys kurį laiką nevartoti Zeydovio. Jei gydytojas nuspręs, kad tai tinkama, išnykus šiai problemai, vaisto vartojimą galėsite tęsti. Jei žarnyno susiaurėjimas ar nepraeinamumas kartosis, gydytojui reikės apsvarstyti, ar turite tęsti gydymą Zeydovio.

Tulžies pūslės ir tulžies latakų ligos. Kai kuriems pacientams, vartojantiems tos pačios klasės vaistus kaip Zeydovio, nustatytas tulžies pūslės uždegimas, tulžies latakų uždegimas ir tulžies pūslės akmenų susidarymas. Gydytojas stebės Jūsų kepenų ir tulžies pūslės veiklą. Pastebėjęs nerimą keliančių pokyčių, gydytojas gali paskirti tulžies pūslės ir (arba) tulžies latakų vaizdinį tyrimą ir apsvarstys, ar turite tęsti gydymą Zeydovio.

Kasos uždegimas (pankreatitas). Pacientams, gydytiems Zeydovio, nustatyta kasos uždegimo (pankreatito) atvejų. Jei jums kils kasos uždegimas, gydytojas nuspręs, ar galite tęsti gydymą Zeydovio.

Kūno skysčiai ir elektrolitai

Gydytojas stebės Jūsų kūno skysčius ir elektrolitus, ypač pradedant ar baigiant gydymą Zeydovio. Taip yra todėl, kad dėl pusiausvyros sutrikimo gali atsirasti skysčių perteklius (kai organizme yra daugiau skysčių, nei jis gali apdoroti) arba dehidratacija (kai organizme yra per mažai skysčių).

Jei sergate širdies liga (pvz., širdies nepakankamumu arba padidėjusiu kraujospūdžiu), gydytojas stebės, ar nepasireiškia skysčių kaupimosi organizme požymių. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote staigų svorio padidėjimą, veido ar kulkšnių patinimą ir (arba) pasunkėjusį kvėpavimą. Jei skysčių kaupimasis taps problema, gali reikėti koreguoti maitinimą per lašelinę (intraveninį maitinimą).

Maitinimo per lašelinę (intraveninio maitinimo) kiekį reikia mažinti palaipsniui; jos negalima nutraukti staiga, nes tai gali padidinti dehidratacijos riziką. Dehidratacija gali sukelti ūmių inkstų problemų. Pastebėję dehidratacijos požymių, pavyzdžiui, jaučiate didelį troškulį, svaigsta galva ar jaučiate silpnumą, burnos džiūvimą arba šlapinatės rečiau ar šlapimas yra tamsesnis nei įprastai, kreipkitės į gydytoją. Gali reikėti koreguoti maitinimą per lašelinę.

Kiti patikrinimai

Gydytojas ypač atidžiai stebės:
- Jūsų žarnyno veiklą;
- ar nėra požymių, rodančių kepenų, tulžies pūslės, tulžies latakų ir kasos sutrikimus.

Jei gydytojas pastebės svarbių pokyčių, gali prireikti papildomų patikrinimų, kad būtų nuspręsta, ar galite tęsti gydymą Zeydovio.

Vaikai ir paaugliai
Zeydovio negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes šioje amžiaus grupėje jis nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Zeydovio
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Zeydovio gali padidinti kitų vaistų, ypač tų, kurių skirtumas tarp saugios ir kenksmingos dozės yra mažas, pasisavinimą iš žarnyno. Gydytojui gali reikėti pakeisti kitų Jūsų vartojamų vaistų dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Zeydovio geriau nevartoti.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Zeydovio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

3. Kaip vartoti Zeydovio

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Jūsų gydymą pradės trumposios žarnos sindromo gydymo patirties turintis gydytojas.

Rekomenduojama Zeydovio dozė yra 10 mg, ji vartojama du kartus per savaitę, darant 3–4 dienų pertrauką tarp dozių.

Zeydovio tiekiamas vienadoziame užpildytame švirkštiklyje.

- 10 mg Zeydovio dozę susileiskite po oda (poodinė injekcija) į pilvo sritį arba šlaunis.
- Neleiskite Zeydovio į veną ar raumenis.
- Kaskart vartodami Zeydovio, pasirinkite kitą injekcijos vietą nei praėjusį kartą.
- Nesidalykite savo švirkštikliu su kitais asmenimis.

Prieš naudodami užpildytą švirkštiklį, perskaitykite šio lapelio pabaigoje pateiktą vartojimo instrukciją ir atidžiai jos laikykitės.

Ką daryti pavartojus per didelę Zeydovio dozę
Jei susišvirkštėte didesnę Zeydovio dozę nei reikėtų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Zeydovio
Praleidę dozę, susileiskite ją, kai tik prisiminsite. Kitą dozę vartokite įprastą numatytą dieną. Tą pačią dieną dviejų dozių vartoti negalima.

Nustojus vartoti Zeydovio

Vartokite šį vaistą tiek, kiek nurodė gydytojas. Nenustokite vartoti šio vaisto nepasitarę su gydytoju, nes staigus gydymo nutraukimas gali sukelti skysčių pusiausvyros pokyčių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis
Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jei pastebėsite bet kurį iš toliau nurodytų šalutinių poveikių.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- Alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba greitosios pagalbos skyrių, jei pajutote bet kurį iš šių simptomų: staigus kvėpavimo pasunkėjimas ar dusulys; patinimas (veido, lūpų, liežuvio ar gerklės); spaudimas gerklėje ar pasunkėjęs rijimas; sunkus išbėrimas, dilgėlinė ar niežėjimas, ypač jei jie išplitę; galvos svaigimas; alpulys arba kolapsas, greitas ar neritmingas širdies plakimas. Šie simptomai gali būti pavojingi gyvybei, juos būtina nedelsiant gydyti.
- Žarnyno stenozė ir (arba) nepraeinamumas (žarnyno susiaurėjimas ir (arba) užsikimšimas). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba greitosios pagalbos skyrių, jei atsiranda tokių simptomų kaip stiprus skrandžio skausmas, vėmimas, mėšlungis, pilvo ar srities aplink stomą patinimas bei vidurių užkietėjimas.
- Kasos uždegimas (pankreatitas). Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba greitosios pagalbos skyrių, jei atsiranda stiprus skausmas viršutinėje pilvo dalyje, pykinimas, vėmimas, skausmas, kuris sustiprėja pavalgius, bei karščiavimas.
- Sumažėjęs tulžies nutekėjimas iš tulžies pūslės ir (arba) tulžies pūslės uždegimas (cholecistitas). Kreipkitės į gydytoją arba greitosios pagalbos skyrių, jei atsiranda tokių simptomų kaip odos ir akių baltymų pageltimas, niežėjimas, tamsus šlapimas ir šviesios išmatos ar skausmas viršutinėje dešiniojoje arba vidurinėje pilvo dalyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- Tulžies latako infekcija arba uždegimas (cholangitas). Kreipkitės į gydytoją arba greitosios pagalbos skyrių, jei pasireiškė karščiavimas ir šaltkrėtis, skausmas viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje, odos ar akių baltymų pageltimas, tamsus šlapimas ir blyškios ar molio spalvos išmatos, pykinimas ar vėmimas, jaučiate didelį silpnumą ar negalavimą.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- Skysčių susilaikymas ir (arba) skysčių perteklius
- Vėmimas
- Pilvo skausmas
- Pilvo pūtimas
- Šleikštulys (pykinimas)
- Paraudimas, skausmas ar patinimas injekcijos vietoje
- Stomos (dirbtinės angos atliekoms šalinti iš organizmo) komplikacijos, stomos skausmas, stomos patinimas, paraudimas ir stomos opa.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- Polipai (maži nenormalūs dariniai) storojoje žarnoje (kolorektaliniai polipai)
- Polipai skrandyje (skrandžio polipai)
- Vidurių užkietėjimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- Polipai pirmojoje plonosios žarnos dalyje (dvylikapirštės žarnos polipai)

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Tai apima ir šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi nacionaline pranešimo sistema, nurodyta V priede. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zeydovio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir užpildyto švirkštiklio etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C.
Negalima užšaldyti. Laikyti toliau nuo šaldymo elemento.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šio vaisto vartoti negalima, jei tirpalas nėra skaidrus, bespalvis ir be matomų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Visą panaudotą švirkštiklį išmeskite į aštrių atliekų talpyklą.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zeydovio sudėtis
Veiklioji medžiaga yra glepaglutidas (acetato pavidalu). Kiekviename vienadoziame užpildytame švirkštiklyje (0,5 ml tirpalo) yra 10 mg glepaglutido (acetato pavidalu).
Kitos sudedamosios dalys: L-histidinas, manitolis, L-argininas, acto rūgštis ir injekcinis vanduo.

Zeydovio išvaizda ir kiekis pakuotėje
Zeydovio yra skaidrus bespalvis tirpalas.

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo; stiklinis (I tipo stiklo) švirkštas yra su pritvirtinta 29 dydžio nerūdijančiojo plieno adata, kietu adatos gaubteliu (polipropileno) ir guminiu stūmokliu (bromobutilo).

Užpildytas švirkštas įstatytas į vienkartinį užpildytą švirkštiklį, pagamintą iš polikarbonato (PK), polioksimetileno (POM) ir akrilnitrilo butadieno stireno (ABS).

Pakuotės dydis – 1 užpildytas švirkštiklis.

Registruotojas ir gamintojas
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje: https://www.ema.europa.eu.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Zeydovio 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
glepaglutidas

Prieš naudodami švirkštiklį, perskaitykite šią instrukciją. Injekcijos metu atidžiai laikykitės instrukcijos.

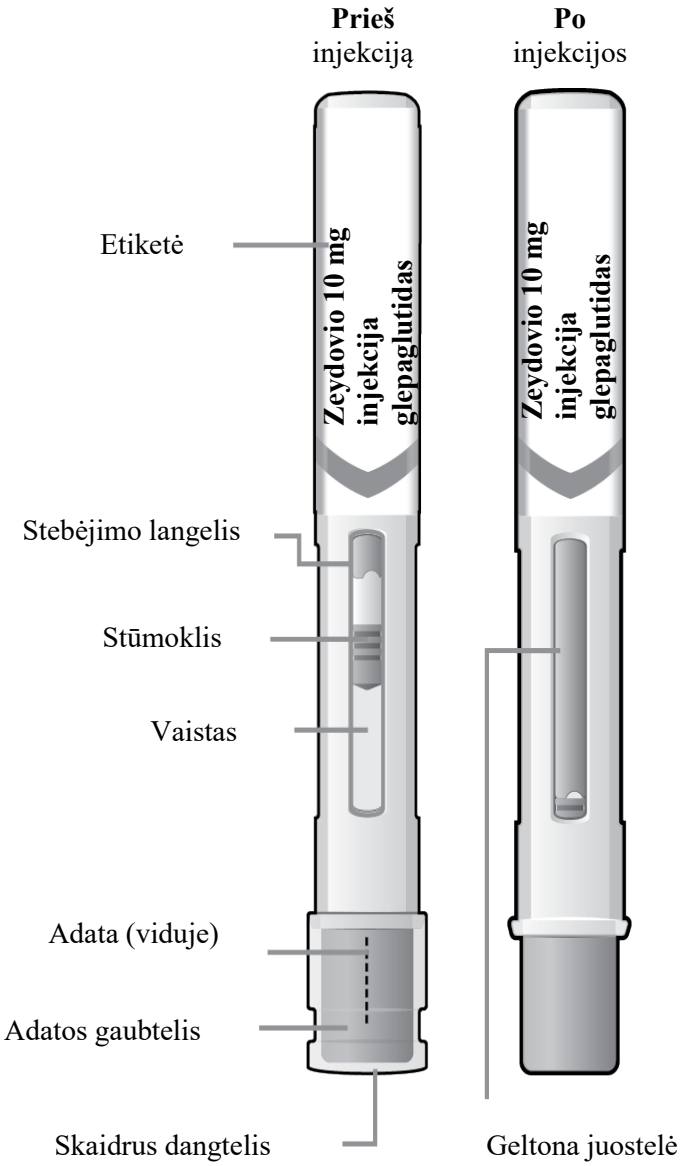
Kiekviename užpildytame Zeydovio švirkštiklyje yra 1 glepaglutido dozė (10 mg), kurią reikia suleisti po oda (poodinė injekcija).

Švirkštiklis skirtas tik vienkartiniam naudojimui, jo negalima naudoti pakartotinai.

Švirkštiklyje yra stebėjimo langelis, per kurį galima apžiūrėti vaistą ir stebėti injekcijos eigą.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Švirkštiklio dalys



Po injekcijos geltona juostelė užpildys stebėjimo langelį. Adatos gaubtelis nusileis ant adatos ir užsifiksuos.

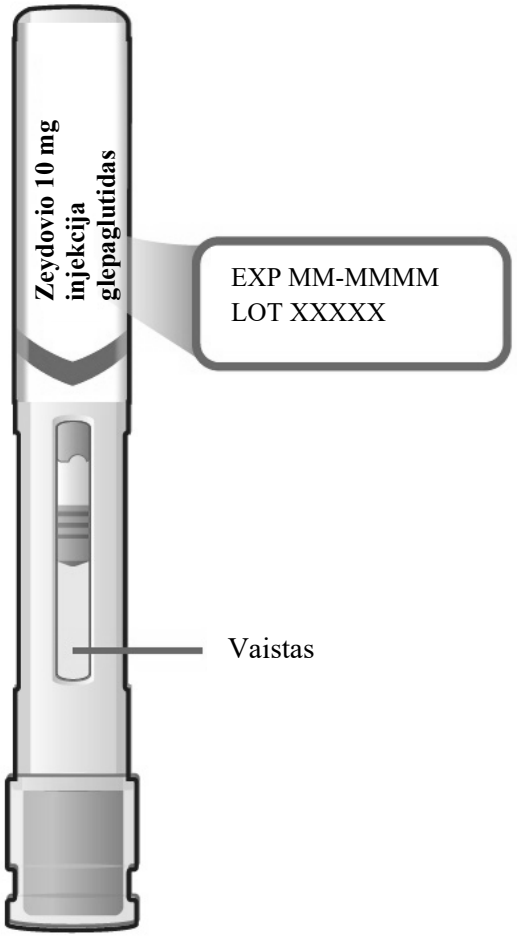
Svarbi informacija

- **Nenaudokite** švirkštiklio pakartotinai
- **Niekada nesidalykite** švirkštikliu su kitais žmonėmis
- **Nenaudokite** švirkštiklio, jeigu:
  - nėra skaidraus dangtelio arba jis netvirtai laikosi
  - švirkštiklis atrodo pažeistas
  - pasibaigė tinkamumo laikas (EXP) (atspausdintas etiketėje ir ant dėžutės)
- **Nenuimkite** skaidraus dangtelio, kol nepradėsite injekcijos

Laikymas

Žr. pakuotės lapelio 5 skyrių „Kaip laikyti Zeydovio“.

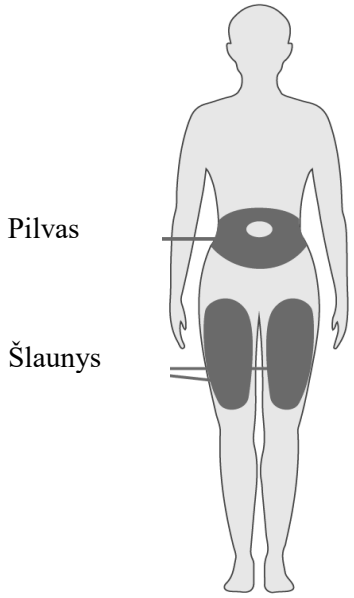
Švirkštiklį laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Pasiruošimas injekcijai	
1. Patikrinkite švirkštiklį Patikrinkite švirkštiklį, kad įsitikintumėte, jog: ✓ vaisto pavadinimas yra teisingas; ✓ vaistas yra skaidrus ir jame NĖRA dalelių (oro burbuliukų gali būti); ✓ tinkamumo laikas (EXP) NĖRA pasibaigęs; ✓ nėra pažeidimo požymių.	

2. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą

a. Pasirinkite injekcijos vietą ant šlaunies arba pilvo (bent 5 cm atstumu nuo bambos). Pasirinkite kitą vietą nei praėjusį kartą.

Neleiskite į vietas, kur oda yra jautri, sumušta, paraudusi, sukietėjusi, kur yra randų ar strijų.
Neleiskite per drabužius.



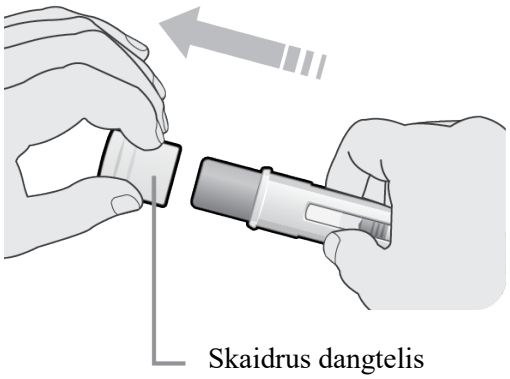
b. Atidenkite odą, atitraukdami injekcijos vietą dengiančius drabužius.

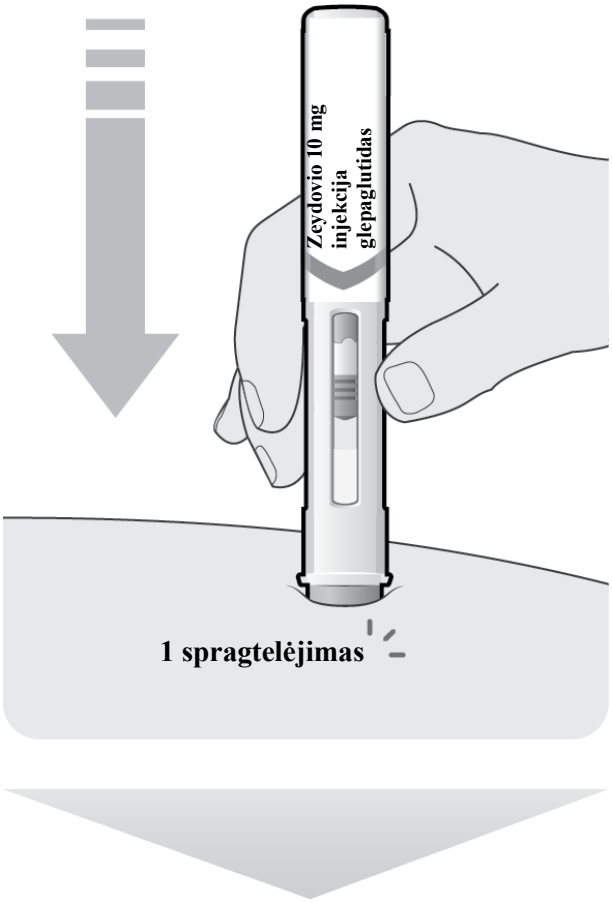
c. Nuvalykite injekcijos vietą taip, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.

3. Nuimkite skaidrų dangtelį

Nutraukite skaidrų dangtelį tiesiai nuo švirkštiklio.
Nuimto dangtelio vėl uždėti negalima.

Kad neįsidurtumėte adata, **nelieskite** adatos gaubtelio.

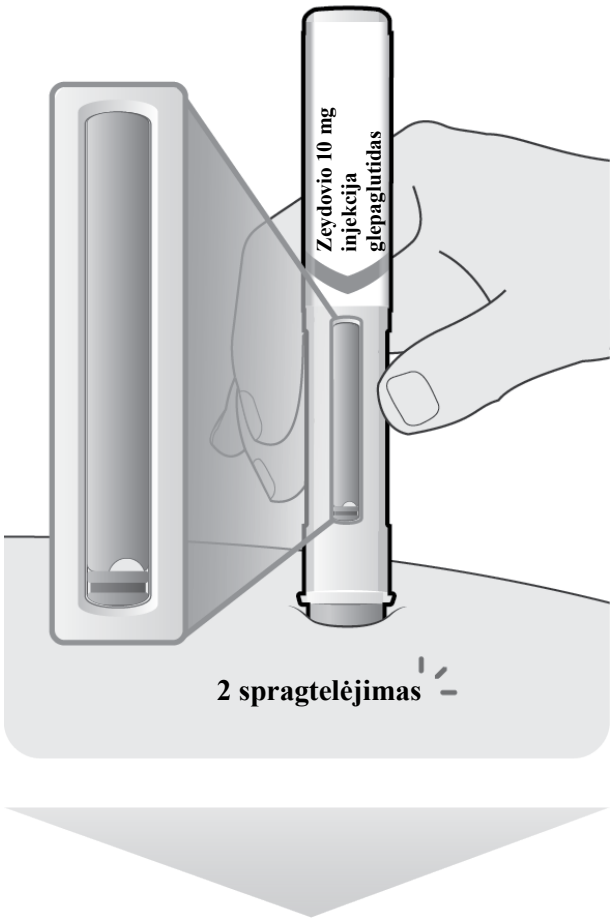


Injekcijos atlikimas	
4. Atlikite injekciją (trunka 5–10 sekundžių) a. Spauskite švirkštiklį tiesiai žemyn ir laikykite priglaudę prie odos, kol adatos gaubtelio nebesimatys. Galite išgirsti spragtelėjimą.	

b. Laikykite švirkštiklį nuspaustą, kol geltona juostelė užpildys stebėjimo langelį. Patikrinkite, ar geltona juostelė nustojo judėti.

Galite išgirsti antrą spragtelėjimą.

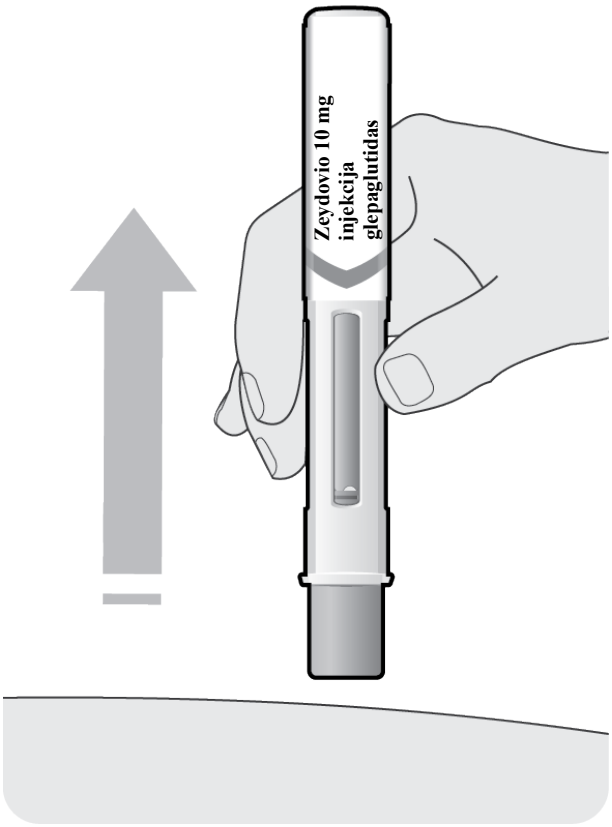
Injekcijos metu nejudinkite, nesukiokite švirkštiklio ir nekeiskite jo kampo.



c. Lėtai atitraukite švirkštiklį tiesiai į viršų nuo odos. Atitraukus švirkštiklį, adatos gaubtelis nusileis ant adatos ir užsifiksuos.

Neatitraukite švirkštiklio, kol nebus sušvirkšta visa dozė.

Nebandykite vėl uždėti skaidraus dangtelio.



Panaudoto švirkštiklio išmetimas	
Kita informacija Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką. Visą panaudotą švirkštiklį išmeskite į aštrių atliekų talpyklą.	