PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zeydovio 10 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 10 mg glepaglutidu (vo forme acetátu) v 0,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry bezfarebný roztok s hodnotou pH 6,5 – 7,5 a osmolalitou 200 – 380 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zeydovio je indikovaný na liečbu dospelých so syndrómom krátkeho čreva (*short bowel syndrome*, SBS). Pacienti majú byť v stabilnom stave po uplynutí obdobia črevnej adaptácie po operácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s liečbou SBS.

Liečba liekom Zeydovio nesmie začať, kým nemožno opodstatnene predpokladať, že pacient je po období črevnej adaptácie v stabilnom stave a kým nie je optimalizovaná parenterálna tekutinová a nutričná podpora pacienta. Okrem toho sa pred začatím liečby má vykonať kolonoskopia celého hrubého čreva a endoskopia hornej časti tráviaceho traktu (alebo alternatívne zobrazovacie vyšetrenie) s odstránením polypov podľa potreby (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dospelí pacienti

Odporúčaná dávka glepaglutidu je 10 mg podávaná dvakrát týždenne.

Účinok liečby sa má vyhodnotiť po 6 mesiacoch. Ak sa po uplynutí týchto 6 mesiacov nedosiahne žiadne celkové zlepšenie, má sa zvážiť prechod na alternatívnu liečbu alebo úplné ukončenie liečby analógom GLP-2.

Pokračovanie v liečbe sa odporúča u pacientov, ktorí ukončili parenterálnu výživu.

Vynechanie dávky
Ak sa vynechá dávka, Zeydovio sa má podať čo najskôr a ďalšiu dávku je potrebné podať v pravidelne stanovený deň. V ten istý deň sa nesmú podať dve dávky.

Sledovanie liečby
Pri klinickom posúdení sa majú zohľadniť individuálne ciele liečby a preferencie pacienta. Účinnosť a bezpečnosť u všetkých pacientov sa majú priebežne dôkladne sledovať v súlade s klinickými liečebnými odporúčaniami. Počas liečby glepaglutidom je potrebné dôsledne sledovať telesnú hmotnosť a nutričný stav pacienta, aby sa zabezpečila primeraná nutričná podpora.

Počas prvých 2 rokov od začiatku liečby sa odporúča raz ročne vykonať kontrolnú kolonoskopiu a endoskopiu horných častí tráviaceho traktu (alebo alternatívne zobrazovacie vyšetrenie), a následne v minimálne 5-ročných intervaloch (pozri časť 4.4).

Ukončenie liečby
Ukončenie liečby glepaglutidom môže viesť k poruche rovnováhy tekutín a elektrolytov. U pacientov, ktorí ukončia liečbu glepaglutidom, sa odporúča sledovať stav tekutín a elektrolytov (pozri časť 4.4). Ak nedôjde k celkovému zlepšeniu stavu pacienta, liečba glepaglutidom sa má ukončiť.

Starší pacienti
U pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávky (údaje o pacientoch so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pri liečbe týchto pacientov glepaglutidom sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 5.2).

Črevná nedostatočnosť
U pacientov, ktorí počas liečby glepaglutidom dosiahnu enterálnu autonómiu, sa nevyžaduje úprava dávky. K dispozícii je obmedzené množstvo klinických údajov týkajúcich sa začatia liečby glepaglutidom u pacientov s SBS a črevnou nedostatočnosťou.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť glepaglutidu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov zatiaľ neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Iba na subkutánne použitie.

Zeydovio sa má podávať dvakrát týždenne formou subkutánnej injekcie s intervalom 3 – 4 dni medzi jednotlivými dávkami použitím jednorazového naplneného pera.

Zeydovio sa podáva subkutánnou injekciou do brucha alebo stehna použitím naplneného pera. Odporúča sa striedať miesta podania v rámci zvolenej oblasti podania (stehno alebo brucho).

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

Pokyny na použitie lieku nájdete v časti „Pokyny na použitie“ na konci písomnej informácie pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívny malígny nádor alebo podozrenie naň.

Pacienti s anamnézou malígnych nádorov v gastrointestinálnom trakte, vrátane hepatobiliárneho systému a pankreasu, v priebehu posledných piatich rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kolorektálna neoplázia
V čase začatia liečby glepaglutidom sa má vykonať kolonoskopia s odstránením polypov. Odporúča sa vykonať kolonoskopiu raz ročne počas prvých 2 rokov po začatí liečby a následne v minimálne 5-ročných intervaloch. Na základe charakteristík pacienta a jeho komorbidít sa má vykonať individuálne posúdenie, či je potrebné zvýšiť frekvenciu sledovania. Pozri tiež časť 5.1. V prípade zistenia polypu sa odporúča dodržiavať platné usmernenia týkajúce sa sledovania polypov. V prípade zistenia malígneho ochorenia je potrebné liečbu glepaglutidom ukončiť (pozri časť 4.3).

Neoplázia žalúdka a tenkého čreva
V klinických skúšaniach s analógmi glukagónu podobného peptidu-2 (GLP-2) boli hlásené polypy žalúdka a tenkého čreva (pozri časť 4.8). Preto sa pri začatí liečby glepaglutidom odporúča vykonať endoskopické vyšetrenie horného gastrointestinálneho traktu alebo iné zobrazovacie vyšetrenie, raz ročne počas prvých 2 rokov liečby a následne v minimálne 5-ročných intervaloch. Ak sa zistí prítomnosť polypu, je potrebné ho odstrániť. V prípade malígneho nádoru tráviaceho traktu sa musí liečba glepaglutidom ukončiť (pozri časť 4.3).

Stenóza a/alebo obštrukcia čreva
V klinických skúšaniach s glepaglutidom boli hlásené prípady črevnej stenózy a/alebo obštrukcie (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa vyskytne črevná stenóza a/alebo obštrukcia, sa odporúča dočasné prerušenie podávania glepaglutidu. Glepaglutid možno opäť začať podávať po ustúpení príznakov obštrukcie, ak je to klinicky indikované. V prípade opakujúcej sa črevnej stenózy a/alebo obštrukcie stómie sa má opätovne posúdiť potreba pokračovať v liečbe glepaglutidom.

Ochorenia žlčníka a žlčových ciest
V klinických skúšaniach s analógmi GLP-2 boli hlásené prípady cholecystitídy, cholangitídy (pozri časť 4.8) a cholelitiázy. Odporúča sa sledovať funkciu pečene a žlčníka. Ak sa zistia klinicky významné zmeny, odporúča sa ďalšie vyšetrenie vrátane zobrazovacích vyšetrení žlčníka a/alebo žlčových ciest a má sa opätovne posúdiť potreba pokračovať v liečbe glepaglutidom.

Ochorenie pankreasu
V klinických skúšaniach s glepaglutidom boli hlásené prípady pankreatitídy (pozri časť 4.8).
V prípade pankreatitídy sa má prehodnotiť potreba pokračovať v liečbe.

Porucha rovnováhy tekutín a elektrolytov
Aby sa predišlo preťaženiu tekutinami alebo dehydratácii, u pacientov používajúcich glepaglutid sa vyžaduje starostlivé prispôsobenie parenterálnej podpory. Počas celej liečby, najmä v jej počiatočnej fáze a po jej ukončení, je potrebné starostlivo sledovať rovnováhu elektrolytov a stav tekutín.

V klinických skúšaniach s glepaglutidom boli hlásené prípady preťaženia tekutinami (pozri časť 4.8). Pacienti, najmä tí s kardiovaskulárnymi ochoreniami (ako je srdcová nedostatočnosť a hypertenzia), sa majú sledovať z hľadiska preťaženia tekutinami, pričom je potrebné ich poučiť, aby v prípade náhleho nárastu telesnej hmotnosti, opuchu tváre, opuchnutých členkov a/alebo dýchavičnosti kontaktovali svojho lekára. Ak dôjde ku klinicky významnému preťaženiu tekutinami, je potrebné upraviť parenterálnu podporu.

Dehydratácia
Pacienti s SBS sú náchylní na dehydratáciu, ktorá môže viesť k akútnemu zlyhaniu obličiek.
U pacientov, ktorí dostávajú glepaglutid, sa má parenterálna podpora postupne znižovať a nesmie sa náhle ukončiť. Po znížení parenterálnej podpory sa má u pacienta vyhodnotiť stav tekutín a podľa potreby vykonať príslušná úprava.

Ukončenie liečby
Ukončenie liečby glepaglutidom môže viesť k poruche rovnováhy tekutín a elektrolytov. U pacientov, ktorí ukončia liečbu glepaglutidom, sa odporúča sledovať stav tekutín a elektrolytov.

Súbežne užívané lieky
Pacientov, ktorí súbežne užívajú perorálne lieky vyžadujúce titráciu alebo ktorí majú úzky terapeutický index, je potrebné dôkladne sledovať z dôvodu potenciálne zvýšenej absorpcie (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Vzhľadom na farmakodynamický účinok glepaglutidu existuje riziko zvýšenej absorpcie liekov podávaných súbežne perorálne. Odporúča sa zintenzívniť klinické a/alebo laboratórne sledovanie liekov, ktoré majú nízky terapeutický index alebo si vyžadujú klinické sledovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o používaní glepaglutidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu glepaglutidu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa glepaglutid/jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

V krvi 4-dňových mláďat samíc potkanov, ktorým sa podával glepaglutid, nebola zistená prítomnosť glepaglutidu ani jeho metabolitov.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Zeydovio počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve glepaglutidu na fertilitu u ľudí. Údaje zo štúdií na zvieratách nenaznačujú žiadne zhoršenie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zeydovio nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú v poradí podľa klesajúcej frekvencie: reakcie v mieste podania (61 %), gastrointestinálne komplikácie súvisiace so stómiou (32,3 %, na základe pacientov so stómiou), bolesť brucha (30,9 %), nauzea (22 %), zadržiavanie tekutín/preťaženie tekutinami (17,1 %), vracanie (14,6 %) a nadúvanie brucha (12,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie spojené s glepaglutidom, zistené v troch klinických skúšaniach fázy 3 (dve placebom kontrolované skúšania s paralelnými ramenami a jedno otvorené skúšanie s jedným ramenom), sú uvedené v tabuľke nižšie. V týchto skúšaniach sa 123 pacientov so SBS vo veku 18 – 82 rokov liečilo glepaglutidom v dávke 10 mg raz týždenne alebo dvakrát týždenne v priebehu až 4,5 roka.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa systémových orgánových tried MedDRA a kategórií frekvencie, ktoré sa definujú takto:
veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita*	
Poruchy metabolizmu a výživy	Zadržiavanie tekutín/preťaženie tekutinami*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Bolesť brucha Nadúvanie brucha Nauzea	Stenóza a/alebo obštrukcia čreva* Pankreatitída Kolorektálny polyp Polypy v žalúdku Zápcha	Polyp dvanástnika
Poruchy pečene a žlčových ciest		Cholecystitída	Cholangitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania*		
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku	Komplikácie gastrointestinálnej stómie*		

* pozri nižšie uvedenú časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypersenzitivita
V klinických skúšaniach s glepaglutidom boli u 9,8 % pacientov hlásené nežiaduce reakcie, ako napríklad hypersenzitivita, vyrážka v mieste podania, urtikária v mieste podania a erytematózna vyrážka. Väčšina reakcií bola mierna, lokalizovaná a krátkodobá. Tri udalosti mohli naznačovať generalizovanú hypersenzitívnu reakciu na glepaglutid, avšak žiadna z nich nesvedčila o anafylaxii ani o závažnej kožnej nežiaducej reakcii (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR).

Zadržiavanie tekutín/preťaženie tekutinami
Nežiaduce reakcie súvisiace so zadržiavaním tekutín alebo preťažením tekutinami sa vyskytli u 17,1 % pacientov v klinických skúšaniach. Medzi tieto reakcie patrili periférny edém, hypervolémia, zadržiavanie tekutín a generalizovaný edém.

Stenóza a/alebo obštrukcia čreva
Nežiaduce reakcie súvisiace so stenózou a/alebo obštrukciou čreva sa vyskytli u 8,9 % pacientov. Medzi tieto udalosti patrili črevná obštrukcia, črevná stenóza, obštrukcia tenkého čreva a subileus.

Reakcie v mieste podania
Reakcie v mieste podania boli hlásené u 61 % pacientov, ktorí dostávali glepaglutid. Medzi reakcie patrili príznaky, ako napríklad indurácia v mieste podania, modrina alebo hematóm v mieste podania, erytém v mieste podania, bolesť v mieste podania, parestézia v mieste podania, opuch v mieste podania, vyrážka v mieste podania a pruritus v mieste podania. Reakcie v mieste podania boli vo všeobecnosti mierne.

Komplikácie súvisiace so stómiou
Komplikácie súvisiace so stómiou boli hlásené u 32,3 % pacientov so stómiou, ktorí sa liečili glepaglutidom. V približne 14 % prípadov to viedlo k chirurgickému zákroku. Najčastejšie hlásenými komplikáciami v oblasti stómie bol mierny až stredne závažný opuch/zväčšenie stómového výstupku. Medzi ďalšie komplikácie v oblasti stómie patria erytém, krvácanie, ulcerácia, infekcia, podráždenie a bolesť.

Imunogenita

Protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) boli zistené celkovo u 88 % pacientov, ktorí sa liečili glepaglutidom. Hodnoty ADA (incidencia a titry) dosiahli maximum po 12 – 24 týždňoch liečby, na čo nadviazal klesajúci trend pri pokračujúcej liečbe glepaglutidom. Podobne sa zistilo, že krížová reakcia ADA s ľudským GLP-2, ktorá sa vyskytovala u 26 % pacientov, postupom času pri pokračujúcej liečbe glepaglutidom zmizla.

Počas trvania liečby v dĺžke až 4,5 roka sa nezistil žiadny klinicky významný vplyv ADA na farmakokinetiku, účinnosť ani bezpečnosť glepaglutidu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Maximálna dávka glepaglutidu skúmaná v rámci klinického vývoja bola 96 mg v podobe jednorazovej subkutánnej injekcie podanej zdravým účastníkom klinického skúšania. Maximálna dávka glepaglutidu u pacientov bola 20 mg, podávaná denne subkutánnou injekciou počas 14 dní. Nezaznamenali sa žiadne neočakávané systémové nežiaduce reakcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX26

Mechanizmus účinku

Glepaglutid je dlhodobo pôsobiaci analóg GLP-2. Glepaglutid sa skladá z 39 aminokyselín. Pri subkutánnom podaní glepaglutidu sa v podkožnom tkanive vytvorí depot, z ktorého sa uvoľňuje glepaglutid a jeho dva hlavné metabolity (oba farmakologicky aktívne agonisty GLP-2).

GLP-2 je peptid vylučovaný L-bunkami, ktoré sa nachádzajú prevažne v distálnej časti ilea a hrubého čreva. GLP-2 má intestinotrofické vlastnosti a je známe, že zvyšuje prietok krvi v čreve a portálnom

riečisku, inhibuje sekréciu žalúdočnej kyseliny a črevnú motilitu. V predklinických skúšaniach sa preukázalo, že glepaglutid podporuje rast, čo vedie k zvýšeniu hrúbky sliznice a dĺžky čreva. V klinickom skúšaní fázy 2 u pacientov s SBS sa u glepaglutidu preukázalo zvýšenie výšky črevného epitelu a hĺbky krýpt.

Farmakodynamické účinky

Vo funkčných *in vitro* testoch sa glepaglutid javí ako agonista receptora GLP-2 s vysokou afinitou, pričom jeho receptorová aktivita sa pohybuje v pikomolárnom rozsahu. Agonistická aktivita glepaglutidu je podložená údajmi získanými *in vivo*, ktoré poukazujú na významný nárast hmotnosti a dĺžky tenkého čreva u rôznych druhov zvierat a pri rôznych dávkovacích režimoch.

Na základe mechanizmu účinku spojeného s trofickými účinkami na črevnú sliznicu existuje riziko podpory vzniku novotvarov v tenkom čreve a/alebo hrubom čreve (pozri časť 4.4).

Črevná absorpcia
Schopnosť glepaglutidu zlepšiť črevnú absorpciu sa skúmala u 18 dospelých pacientov so SBS (13 s črevným zlyhaním a 5 s črevnou nedostatočnosťou) pri použití denných dávok 0,1 mg, 1 mg, 10 mg (N = 12 v každej dávkovej skupine) v rámci 21-dňového, krížového, dvojito zaslepeného, jednocentrického skúšania so zameraním na stanovenie optimálnej dávky.

V druhom klinickom skúšaní (EASE-4) sa hodnotil vplyv glepaglutidu na črevnú absorpciu po 24 týždňoch podávania 10 mg glepaglutidu raz týždenne u 10 pacientov so SBS (8 s črevným zlyhaním a 2 s črevnou nedostatočnosťou).

Obe skúšania preukázali klinicky významné zvýšenie absorpčnej kapacity čreva (vrátane absorpcie vlhkej hmotnosti, energie a elektrolytov) pri dávkach 1 mg raz denne (RD), 10 mg RD a 10 mg raz týždenne (RT). V prípade absorpcie vlhkej hmotnosti v rámci skúšania EASE-4 bola priemerná zmena štandardnej odchýlky od východiskovej hodnoty do 24. týždňa 398,4 (581,6) g/deň a v prípade absorpcie energie 1 037,7 (1 182,2) kJ/deň. Parametre absorpčnej kapacity čreva sa v oboch klinických skúšaniach zvýšili podobným spôsobom.

Črevný epitel
V rámci klinického skúšania EASE-1 sa merali plazmatické hladiny citrulínu, biomarkera aktivácie receptora GLP-2, a hmoty enterocytov. Po 24 týždňoch liečby bol v porovnaní s placebom v skupinách s rôznymi dávkami glepaglutidu pozorovaný dávkovo závislý nárast hladín citrulínu v plazme oproti východiskovým hodnotám.

Elektrofyziológia srdca
Pri dávke, ktorá bola 10-násobkom odporúčanej dávky, nespôsobil glepaglutid žiadne klinicky relevantné predĺženie QT intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšanie EASE-1
Účinnosť a bezpečnosť glepaglutidu v dávke 10 mg podávaného dvakrát týždenne (DT) alebo raz týždenne (RT) sa hodnotila v 24-týždňovom dvojito zaslepenom, randomizovanom, multicentrickom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s tromi ramenami (klinické skúšanie EASE-1), do ktorej bolo zaradených 106 pacientov so SBS (randomizovaných v pomere 1:1:1), ktorí boli závislí od parenterálnej podpody (PP), v stabilnom stave a vyžadujúcich PP aspoň 3 dni v týždni.

Priemerný vek pacientov bol 55 rokov (rozsah 20 až 82 rokov), 25 pacientov malo viac ako 65 rokov, 4 pacienti mali viac ako 75 rokov a 53,8 % tvorili ženy. Stómiu malo 55 % (58/106) pacientov. Objem PP sa vo všeobecnosti v priebehu času znižoval vo všetkých troch liečebných skupinách. Ukázal sa pritom výrazný vzťah medzi dávkou a účinkom, pričom častejšie podávanie glepaglutidu viedlo k väčšiemu zníženiu. V prípade glepaglutidu v dávke 10 mg DT došlo po 24 týždňoch v porovnaní

s placebom k štatisticky významnému zníženiu objemu PP v porovnaní s východiskovou hodnotou (Tabuľka 2 a Obrázok 1).

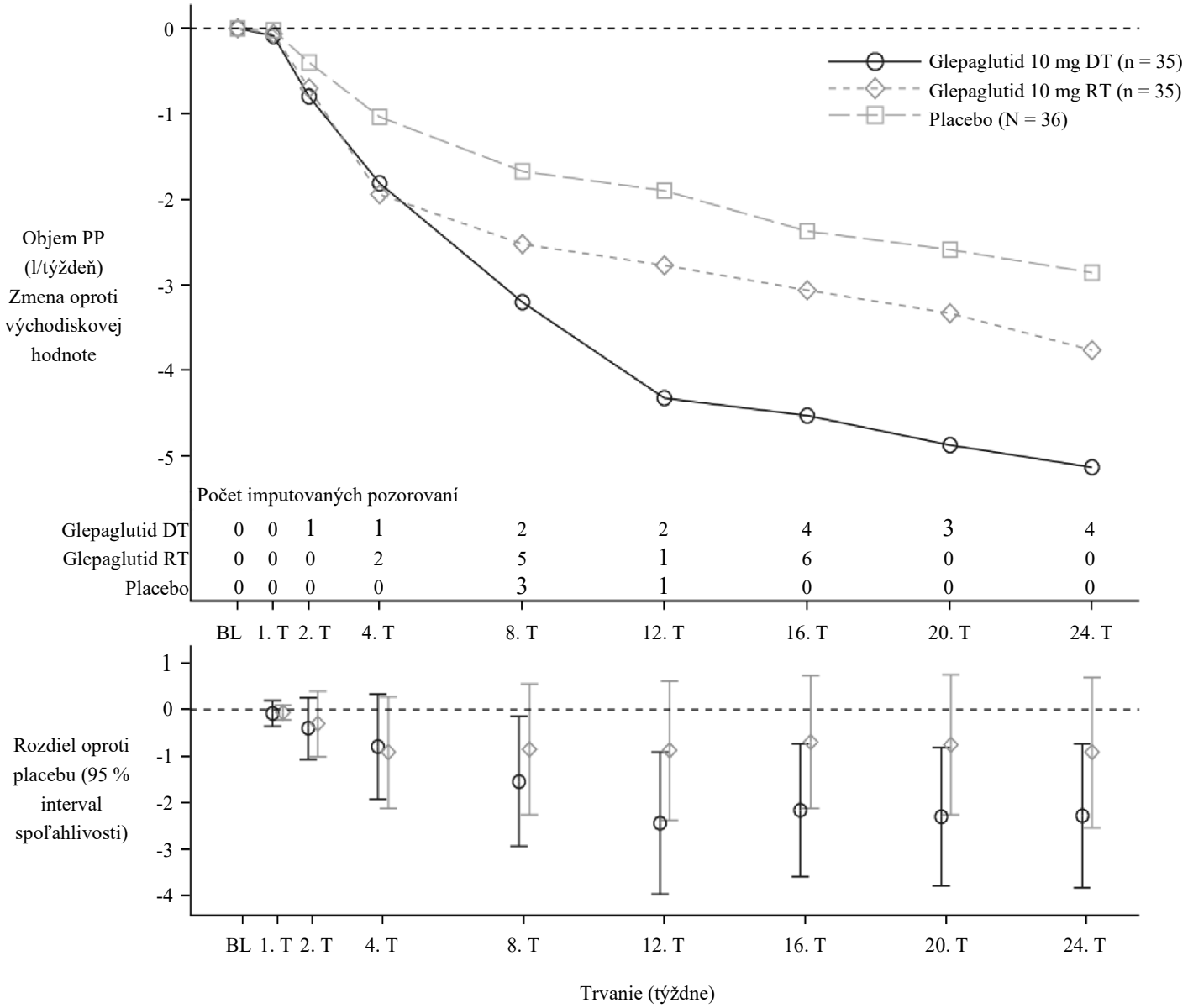
V 24. týždni malo liečbu ukončených celkovo 9 pacientov, z toho 5 pacientov (14 %) v DT skupine a 4 pacienti (11 %) v RT skupine, oproti žiadnym pacientom v skupine s placebom.

Dávkovanie glepaglutidu 10 mg raz týždenne sa neodporúča.

Tabuľka 2: Výsledky klinického skúšania EASE-1 v 24. týždni

Koncový ukazovateľ	**Glepaglutid DT (N = 35)**	**Placebo (N = 36)**	**Rozdiel DT-placebo [95 % interval spoľahlivosti] p-hodnota**
Zmena objemu PP (l/týždeň)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p = 0,0039
Pacienti s poklesom týždenného objemu PP o najmenej 20 % (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p = 0,0243
Pacienti s poklesom PP o viac ako 1 deň (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p = 0,0043

* NS: štatisticky nevýznamné



Skratky: DT: dvakrát týždenne; RT: raz týždenne; N: počet pacientov v úplnej analytickej skupine; CR: porovnanie s referenčnou hodnotou; MI: viacnásobná imputácia; PP: parenterálna podpora.
Poznámky: Model MMRM zahŕňa ako faktory liečebnú skupinu, návštevu, stratifikačný faktor a interakciu medzi liečbou a návštevou, pričom východiskový objem PP (l/týždeň) bol zahrnutý ako kovariáta. Odhad rozptylu vychádza z neštruktúrovanej kovariančnej matice v rámci liečebnej skupiny. Stratifikačný faktor: týždenné požiadavky na objem PP < 12 l/týždeň.

Obrázok 1 EASE-1 – Zmena objemu PP (l/týždeň) oproti východiskovej hodnote podľa návštevy – liečebný postup
estimand – primárna štatistická analýza (MI CR)

Klinické skúšanie EASE-2
Dlhodobá klinická bezpečnosť a účinnosť sa hodnotia u 114 pacientov so SBS (96 pacientov, ktorí dokončili klinické skúšanie EASE-1, a 18 pacientov, ktorí sa predtým neliečili a boli priamo zaradení do klinického skúšania EASE-2).

Výsledky klinického skúšania EASE-1 potvrdili zníženie zmeny objemu PP oproti východiskovej hodnote o –5,4 l/týždeň pri podávaní glepaglutidu v dávke 10 mg DT po 6 mesiacoch. Tieto zníženia

pretrvávali až 2 roky, pričom u 28 pacientov, ktorí absolvovali 2-ročnú liečbu glepaglutidom v dávke 10 mg DT, sa zaznamenalo priemerné zníženie objemu PP o 6,4 l/týždeň.

Zníženie PP o ≥ 1 deň/týždeň sa zaznamenalo u 61,7 % pacientov liečených glepaglutidom v dávke 10 mg DT počas 6 mesiacov, u 60,0 % po 12 mesiacoch a u 67,9 % po 24 mesiacoch.

V skupine liečenej glepaglutidom v dávke 10 mg DT sa u 74,5 % pacientov zaznamenalo zníženie týždenného objemu PP v porovnaní s východiskovou hodnotou o najmenej 20 % po 6 mesiacoh, u 85,7 % po 12 mesiacoch a u 92,9 % po 24 mesiacoch.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zeydoviom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v súvislosti s liečbou syndrómu krátkeho čreva (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnej injekcii glepaglutidu sa čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie pohyboval v rozmedzí 4 – 36 hodín pri podávaní RT a 4 – 24 hodín pri podávaní DT. Rovnovážny stav sa dosiahne po 2 – 3 týždňoch liečby glepaglutidom.

Maximálna expozícia u pacientov so SBS po dlhodobej liečbe 10 mg glepaglutidu DT trvajúcej až 4,5 roka bola 4 731 pmol/l (geometrický priemer C_{max} s rozsahom [1 755; 13 510]), zatiaľ čo maximálna dávka 96 mg glepaglutidu podaná ako jednorazová dávka zdravému účastníkovi viedla k maximálnej expozícii 73 677 pmol/l (geometrický priemer C_{max} s rozsahom: [42 934; 155 908]). Vyššie dávky a expozície sa neskúmali.

Glepaglutid sa v podkožnom depote vo veľkej miere metabolizuje, čo má za následok nízku (0,5 %) absolútnu biologickú dostupnosť pôvodnej zlúčeniny po subkutánnej injekcii. Z depotu sa uvoľňujú značné množstvá aktívnych metabolitov M1 a M2 a po dosiahnutí rovnovážneho stavu týždenná kumulatívna expozícia (AUC_{0-168h}) voči M1 a M2 pri podávaní DT prevyšuje expozíciu voči materskej zlúčenine 1,8-násobne, resp. 21-násobne. Výsledkom je podstatne vyššia farmakologicky relevantná biologická dostupnosť glepaglutidu v porovnaní s absolútnou biologickou dostupnosťou pôvodnej zlúčeniny.

Pri podávaní DT je akumulačný pomer celkového glepaglutidu približne 1,7. Protilátky proti glepaglutidu majú na tento pomer zanedbateľný vplyv.

Distribúcia

Po intravenóznej injekcii má pôvodná zlúčenina v rovnovážnom stave distribučný objem (V_{SS}) 14,0 l. Po intravenóznych injekciách pôvodnej zlúčeniny boli pozorované podobne nízke objemy distribúcie u M1 a M2, čo naznačuje distribúciu do extracelulárneho priestoru (na základe údajov zo štúdií na zvieratách).

Biotransformácia

Po subkutánnej injekcii glepaglutidu vznikajú aktívne metabolity proteolytickým rozkladom na karboxylovom konci. Celkový obsah glepaglutidu zahŕňa pôvodnú zlúčeninu, M1 a M2. Všetky metabolity sú *in vitro* silnými agonistami GLP-2.

Glepaglutid, M1 a M2 sa prostredníctvom katabolických dráh ďalej metabolizujú na malé peptidy, ktoré sa následne ďalej metabolizujú na voľné aminokyseliny.

Eliminácia

Hlavnou cestou vylučovania je proteolytický metabolizmus.

Odhadovaný efektívny polčas rozpadu glepaglutidu v dávke 10 mg podávaného subkutánne DT pacientom s SBS je približne 70 hodín.

Po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom dosiahl a pôvodná zlúčenina glepaglutidu klírens 5,72 l/h.

Linearita/nelinearita

U zdravých účastníkov sa celková expozícia (AUC) glepaglutidu zvyšovala úmerne k dávke po podaní jednorazových dávok do 24 mg a v rovnovážnom stave po podávaní raz týždenne v rozmedzí 5 až 10 mg.

Farmakokinetika v osobitných populáciach

Na základe pozorovaných údajov a populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy nemajú vek (skúmaný rozsah 18 – 82 rokov), pohlavie, telesná hmotnosť (skúmaný rozsah 42,4 – 107 kg), rasaa porucha funkcie obličiek (mierna, stredne závažná, závažná porucha) klinicky významný vplyv na farmakokinetiku.

Porucha funkcie obličiek

V klinickom skúšaní fázy 1 sa skúmal vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku glepaglutidu po subkutánnom podaní 10 mg glepaglutidu. Závažná porucha funkcie obličiek/terminálne štádium ochorenia obličiek nemalo žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku glepaglutidu. Pozri časť 4.2.

Porucha funkcie pečene

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene neprejavili žiadne klinicky relevantné zmeny vo farmakokinetike glepaglutidu. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii len obmedzené údaje. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Pozri časť 4.2.

Liekové interakcie

In vitro štúdie nepreukázali potenciál glepaglutidu inhibovať alebo indukovať enzýmy CYP450, ani inhibovať ľudské transportné proteíny pre liečivá.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie karcinogenity sa vykonali na potkanoch a myšiach. U myší glepaglutid nevyvolal nádorový rast v gastrointestinálnom trakte. U potkanov sa v dvanástniku pozorovali adenómy a adenokarcinómy už pri najnižšej dávke 0,2 mg/kg/deň, čo zodpovedá úrovni expozície najmenej 4-násobne prevyšujúcej expozíciu u ľudí.

U samcov potkanov a myší sa v miestach podania pri všetkých dávkach vyskytli fibrosarkómy, ktoré sa u hlodavcov považujú za reakciu na chronické podráždenie tkaniva a zápal. Tieto nádory sa u samíc nevyskytovali a pre ľudí majú pravdepodobne len obmedzený význam.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
manitol
L-arginín (na úpravu pH)
kyselina octová (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte mimo dosahu chladiaceho prvku.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml roztoku v sklenenej (sklo typu I) naplnenej injekčnej striekačke s nasadenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele s veľkosťou 29 G, pevným krytom ihly (polypropylén) a gumovým piestom (bromobutyl).

Naplnená injekčná striekačka je súčasťou jednorazového naplneného pera vyrobeného z polykarbonátu (PC), polyoxymetylénu (POM) a akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS).

Balenie obsahuje 1 naplnené pero.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie s liekom

Naplnené pero s jednou dávkou je určené výlučne na jednorazové použitie.

Naplnené pero je určené výlučne na použitie jednou osobou.

Zeydovio sa nesmie používať, ak roztok nie je číry, bezfarebný a bez viditeľných častíc.

Zeydovio sa nesmie používať, ak bol zmrazený.

Je potrebné dôsledne dodržiavať pokyny na použitie lieku uvedené v časti „Pokyny na použitie“ na konci písomnej informácie pre používateľa.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2075/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Zeydovio 10 mg injekčný roztok v naplnenom pere
glepaglutid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 10 mg glepaglutidu (vo forme acetátu) v 0,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, manitol, L-arginín, kyselina octová, voda na injekcie.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenom pere
1 naplnené pero

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Iba na jednorazové použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte mimo dosahu chladiaceho prvku.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/26/2075/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

zeydovio

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK – NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zeydovio 10 mg injekcia
glepaglutid
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Určené výlučne na jednorazové použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

Zealand Pharma A/S

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zeydovio 10 mg injekčný roztok v naplnenom pere
glepaglutid

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zeydovio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zeydovio
3. Ako používať Zeydovio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zeydovio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zeydovio a na čo sa používa

Zeydovio obsahuje liečivo glepaglutid. Používa sa na liečbu dospelých so syndrómom krátkeho čreva (SBS). SBS je ochorenie, ktoré vzniká vtedy, keď človek v dôsledku operácie alebo choroby príde o značnú časť tenkého čreva. Keďže tenké črevo zodpovedá za vstrebávanie živín, tekutín a vitamínov z potravy, jeho zmenšenie znamená, že telo nedokáže prijať dostatočné množstvo toho, čo potrebuje.

Liečivo v lieku Zeydovio, glepaglutid, je navrhnuté tak, aby napodobňovalo hormón v tele známy ako glukagónu podobný peptid-2 (GLP-2), ktorý pomáha udržiavať zdravie čriev. Zlepšuje vstrebávanie živín a tekutín z jedla a nápojov v črevách.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Zeydovio

Nepoužívajte Zeydovio,
- ak máte alergiu na glepaglutid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte rakovinu alebo existuje podozrenie, že ju máte,
- ak ste v priebehu posledných 5 rokov mali rakovinu v tráviacom trakte Patria sem nádorové ochorenia postihujúce pečeň, žlčník, žlčovody alebo pankreas.

Nepoužívajte Zeydovio, ak sa na vás vzťahuje niektorá z uvedených situácií. Ak si nie ste istí, pred použitím lieku Zeydovio sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete používať Zeydovio, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru,

- ak máte výrazne zníženú funkciu pečene,
- ak máte ochorenie srdca alebo ciev (kardiovaskulárne ochorenie), ako je vysoký krvný tlak (hypertenzia) alebo oslabené srdce (srdcová nedostatočnosť). Medzi prejavy môže patriť náhle priberanie na váhe, opuch tváre alebo členkov, dýchavičnosť (dyspnoe).

Ak sa na vás vzťahuje niektorá z uvedených situácií alebo si nie ste istí, pred použitím lieku Zeydovio sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Váš lekár zohľadní tieto faktory pri predpisovaní tohto lieku.

Lekárske prehliadky pred začatím a počas liečby liekom Zeydovio

Polypy môžu rásť na vnútornej stene žalúdka, tenkého čreva a hrubého čreva. Na zistenie, či máte nejaké polypy sa vykonáva endoskopické vyšetrenie žalúdka a čriev.

Predtým, ako začnete používať Zeydovio, váš lekár vám nechá vyšetriť žalúdok, tenké črevo a hrubé črevo na prítomnosť polypov. Ak sa zistí prítomnosť polypov, odstránia sa.

Odporúča sa, aby váš lekár vykonával tieto vyšetrenia raz ročne počas prvých dvoch rokov po začatí liečby liekom Zeydovio a následne v minimálne päťročných intervaloch.

Ak sa v polype zistí rakovina, lekár vás požiada, aby ste prestali používať tento liek.

Zúženie a/alebo upchatie čreva: S glepaglutidom boli hlásené prípady zúženia a/alebo upchatia čriev. Ak sa u vás vyskytne zúženie alebo upchatie čreva, lekár vám odporučí, aby ste na určitý čas prestali používať Zeydovio. Akonáhle sa problém vyrieši, môžete liek opäť začať používať, ak to váš lekár bude považovať za vhodné. Ak sa zúženie alebo upchatie čreva neustále opakuje, váš lekár bude musieť zvážiť, či máte pokračovať v liečbe liekom Zeydovio.

Ochorenia žlčníka a žlčovodov: U pacientov používajúcich lieky z tej istej triedy liekov ako Zeydovio boli hlásené prípady zápalu žlčníka, zápalu žlčovodov a výskytu žlčových kameňov. Váš lekár bude sledovať funkciu vašej pečene a žlčníka. Ak sa zistia akékoľvek podozrivé zmeny, váš lekár môže nariadiť vyšetrenie žlčníka a/alebo žlčovodov a zváži, či máte pokračovať v liečbe liekom Zeydovio.

Zápal pankreasu (pankreatitída): U pacientov liečených liekom Zeydovio boli hlísené prípady zápalu pankreasu (pankreatitídy). Ak sa u vás vyvinie pankreatitída, váš lekár rozhodne, či máte pokračovať v liečbe liekom Zeydovio.

Telesné tekutiny a elektrolyty

Lekár bude sledovať hladiny telesných tekutín a elektrolytov, najmä pri začatí alebo ukončení liečby liekom Zeydovio. Je to preto, že nerovnováha môže spôsobiť preťaženie tekutinami (keď má telo viac tekutín, než dokáže spracovať) či dehydratáciu (keď telo nemá dostatok tekutín).

Ak máte ochorenie srdca (napríklad zlyhávanie srdca alebo vysoký krvný tlak), váš lekár vás bude sledovať, či sa u vás neobjavujú príznaky nahromadenia tekutiny v tele. Ak si všimnete náhle priberanie na váhe, opuchy tváre alebo členkov a/alebo ťažkosti s dýchaním, ihneď kontaktujte svojho lekára. Ak sa nahromadenie tekutín stane problémom, môže byť potrebné upraviť vašu infúziu (intravenóznu podporu).

Infúzia (intravenózna podpora) sa má znižovať postupne a nemá sa ukončiť náhle, pretože to môže zvýšiť riziko dehydratácie. Dehydratácia môže viesť k akútnym problémom s obličkami. Kontaktujte svojho lekára, ak si všimnete príznaky dehydratácie vrátane pocitu silného smädu, závratov či točenia hlavy, sucha v ústach alebo vylučovania menšieho množstva moču, prípadne tmavšieho moču ako zvyčajne. Môže byť potrebné upraviť vašu infúziu.

Ďalšie vyšetrenia

Váš lekár bude venovať osobitnú pozornosť sledovaniu
- funkcie vášho čreva a
- prejavov, ktoré by mohli naznačovať problémy s pečeňou, žlčníkom, žlčovodmi a pankreasom.

Ak váš lekár zistí významné zmeny, môžu byť potrebné ďalšie vyšetrenia, aby sa rozhodlo, či máte pokračovať v liečbe liekom Zeydovio.

Deti a dospievajúci
Zeydovio sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine nebol skúmaný.

Iné lieky a Zeydovio
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Zeydovio môže zvyšovať vstrebávanie iných liekov v čreve, najmä tých, pri ktorých je rozdiel medzi bezpečnou a škodlivou dávkou veľmi malý. Je možné, že váš lekár bude musieť upraviť dávkovanie iných liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Ak ste tehotná alebo dojčíte, odporúča sa vyhnúť sa používaniu lieku Zeydovio.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Zeydovio nemá vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako používať Zeydovio

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Vašu liečbu začne lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou syndrómu krátkeho čreva.

Odporúčaná dávka lieku Zeydovio je 10 mg, ktorá sa podáva dvakrát týždenne s intervalom 3 – 4 dní medzi jednotlivými dávkami.

Zeydovio je dostupný v jednorazovom naplnenom pere.

- Dávku 10 mg lieku Zeydovio si aplikujte pod kožu (subkutánna injekcia) do oblasti brucha alebo do stehien.
- Zeydovio neaplikujte injekčne do žily ani do svalu.
- Zakaždým, keď použijete Zeydovio, vyberte si iné miesto, ako to, kde ste si naposledy podali injekciu.
- Nepožičiavajte svoje pero iným ľuďom.

Pred použitím naplneného pera si pozorne prečítajte a dodržiavajte pokyny na použitie lieku uvedené v časti „Pokyny na použitie“ na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Ak použijete viac lieku Zeydovio, ako máte
Ak si podáte väčšiu dávku lieku Zeydovio, než ste mali, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Zeydovio
Ak vynecháte dávku, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete. Ďalšiu dávku podajte podľa pôvodného plánu. Nepodávajte 2 dávky v ten istý deň.

Ak prestanete používať Zeydovio
Tento liek užívajte tak dlho, ako vám to predpísal lekár. Neprestaňte tento liek používať bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom, pretože náhle prerušenie liečby môže spôsobiť zmeny v rovnováhe tekutín v organizme.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky
Ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- Alergické reakcie (precitlivenosť). Bezodkladne kontaktujte svojho lekára alebo pohotovosť, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov: náhle ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť; opuch (tváre, pier, jazyka alebo hrdla); pocit zovretia v hrdle alebo ťažkosti s prehĺtaním; silná vyrážka, žihľavka alebo svrbenie, najmä ak sú rozsiahle, závraty; mdloby alebo kolaps, rýchly alebo nepravidelný srdcový tep. Tieto príznaky môžu ohrozovať život a vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.
- Stenóza a/alebo obštrukcia čreva (zúženie a/alebo upchatie čreva). Bezodkladne kontaktujte svojho lekára alebo pohotovosť, ak sa u vás objavia príznaky, ako sú silná bolesť brucha, vracanie, kŕče, opuch brucha alebo v okolí stómie a zápcha.
- Zápal pankreasu (pankreatitída). Bezodkladne kontaktujte svojho lekára alebo pohotovosť, ak sa u vás objaví silná bolesť v hornej časti brucha, nevoľnosť, vracanie, bolesť zhoršujúca sa po jedle, alebo horúčka.
- Znížený tok žlče zo žlčníka a/alebo zápal žlčníka (cholecystitída). Kontaktujte svojho lekára alebo pohotovosť, ak sa u vás objavia príznaky, ako sú zožltnutie kože a očného bielka, svrbenie, tmavý moč a svetlá stolica alebo bolesť v pravej hornej časti alebo uprostred brucha.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- Infekcia alebo zápal žlčovodu (cholangitída). Kontaktujte svojho lekára alebo pohotovosť, ak sa u vás objaví horúčka a zimnica, bolesť v pravej hornej časti brucha, zožltnutie kože alebo očného bielka, tmavý moč a svetlá alebo ílovitá stolica, nevoľnosť alebo vracanie, pocit výraznej slabosti či nevoľnosti.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
- Zadržiavanie tekutín/preťaženie tekutinami
- Vracanie
- Bolesť brucha
- Nadúvanie
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Sčervenanie, bolesť alebo opuch v mieste podania injekcie
- Komplikácie súvisiace so stómiou (umelý otvor na odvod moču/stolice), bolesť stómie, opuch stómie, začervenanie a vredy na stómii.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- Polypy (malé abnormálne výrastky) v hrubom čreve (kolorektálne)
- Polypy v žalúdku (žalúdočné)
- Zápcha

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)
- Polypy v prvej časti tenkého čreva (dvanástnikové)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zeydovio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku naplneného pera po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.
Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte mimo dosahu chladiaceho prvku.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte, ak roztok nie je číry, bezfarebný a ak obsahuje viditeľné častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Celé použité pero vyhoďte do nádoby na ostré predmety.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zeydovio obsahuje
Liečivo je glepaglutid (vo forme acetátovej soli). Každé jednorazové naplnené pero obsahuje 10 mg glepaglutidu (vo forme acetátovej soli) v 0,5 ml roztoku.
Ďalšie zložky sú: L-histidín, manitol, L-arginín, kyselina octová a voda na injekcie.

Ako vyzerá Zeydovio a obsah balenia
Zeydovio je číry, bezfarebný roztok.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku v sklenenej (sklo typu I) injekčnej striekačke s nasadenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele s veľkosťou 29 G, pevným krytom ihly (polypropylén) a gumovým piestom (bromobutyl).

Naplnená injekčná striekačka je súčasťou jednorazového naplneného pera vyrobeného z polykarbonátu (PC), polyoxymetylénu (POM) a akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS).

Balenie obsahuje 1 naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu.

POKYNY NA POUŽITIE

Zeydovio 10 mg injekčný roztok v naplnenom pere
glepaglutid

Pred použitím pera si prečítajte tieto pokyny. Pri podávaní injekcie postupujte presne podľa pokynov.

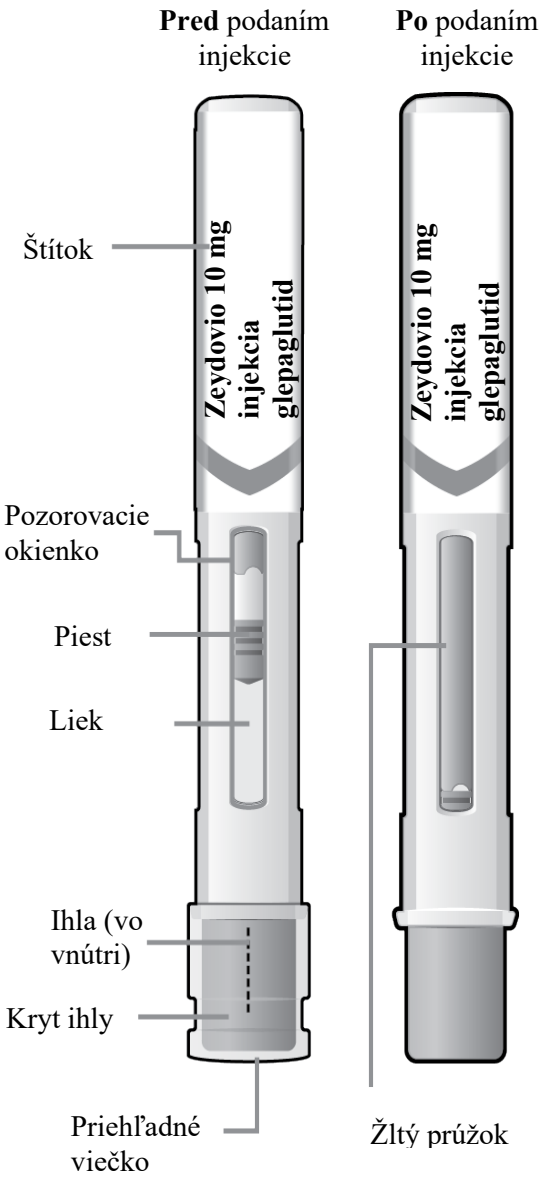
Každé naplnené pero Zeydovio obsahuje 1 dávku 10 mg glepaglutidu a liek sa má podávať injekciou pod kožu (subkutánna injekcia).

Pero je určené výlučne na jedno použitie a nesmie sa používať opakovane.

Pero má pozorovacie okienko, cez ktoré možno skontrolovať liek a sledovať priebeh podávania injekcie.

Ak sa u vás objavia akékoľvek vedľajšie účinky, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Časti pera



Po podaní injekcie žltý prúžok vyplní pozorovacie okienko. Kryt ihly sa nasunie na ihlu a zaistí sa.

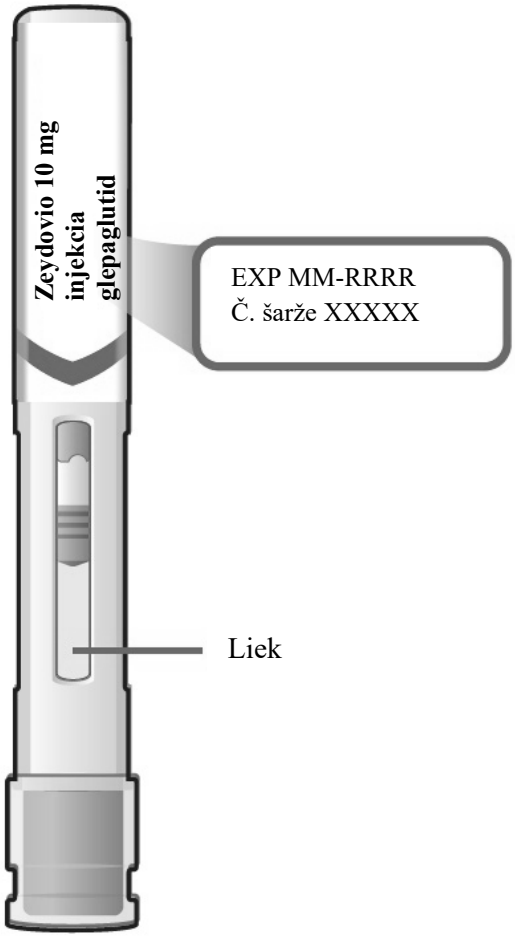
Dôležité informácie

- Pero **nepoužívajte opakovane**
- **Nikdy nepožičiavajte** svoje pero iným ľuďom
- Pero **nepoužívajte**, ak:
  - chýba priehľadné viečko alebo nie je riadne nasadené,
  - pero vyzerá byť poškodené,
  - uplynul dátum exspirácie (EXP) (uvedený na štítku a škatuľke).
- **Neodstraňujte** priehľadné viečko až do podania injekcie

Uchovávanie

Pozri časť 5 písomnej informácie pre používateľa „Ako uchovávať Zeydovio“.

Pero uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Príprava injekcie	
1. Skontrolujte pero Skontrolujte pero a uistite sa, že: ✓ názov lieku je správny, ✓ liek je číry a NEOBSAHUJE žiadne častice (vzduchové bubliny sú normálne), ✓ dátum exspirácie (EXP) ešte NEUPLYNUL, ✓ nie sú na ňom žiadne známky poškodenia.	

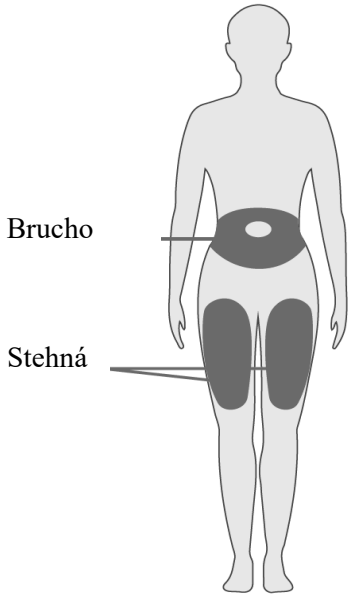
2. Vyberte a očistite miesto podania

a. Vyberte si miesto podania na stehnách alebo na bruchu (aspoň 5 cm od pupka). Vyberte si iné miesto, ako to, kde ste si naposledy podali injekciu.

Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, začervenaná, stvrdnutá, zjazvená alebo má strie. **Nepodávajte** injekciu cez odev.

b. Odstráňte oblečenie zakrývajúce miesto podania, aby ste odkryli kožu.

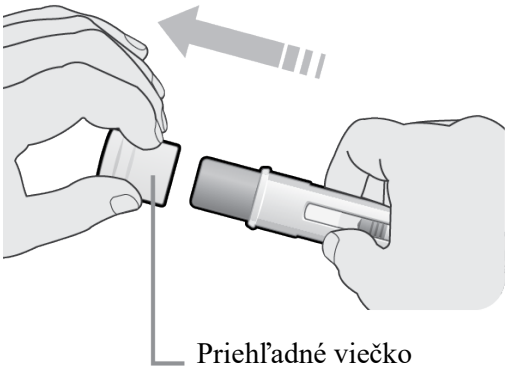
c. Miesto podania očistite podľa pokynov svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

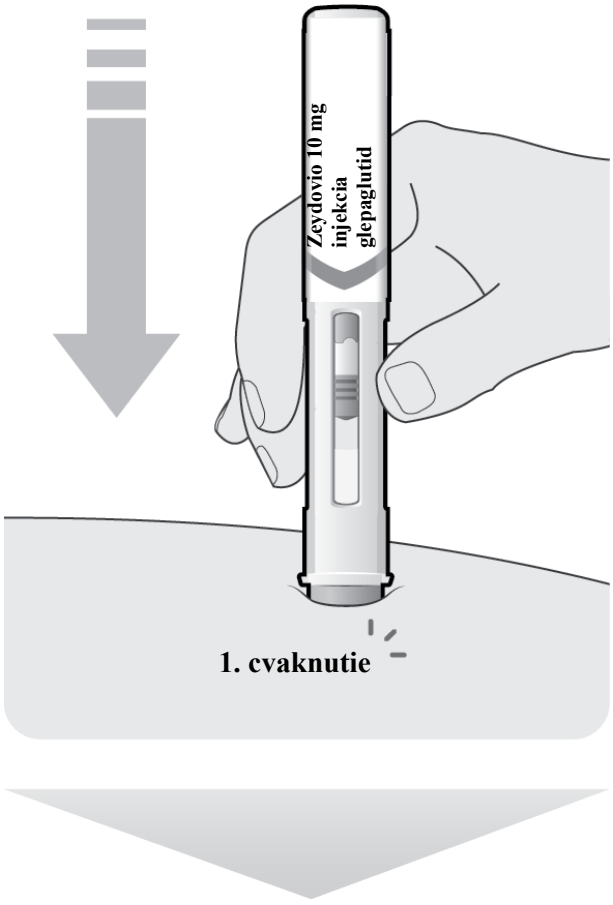


3. Odstráňte priehľadné viečko

Priehľadné viečko stiahnite priamo z pera. Po odstránení sa viečko nesmie opäť nasadiť.

Aby ste sa vyhli poraneniu ihlou, **nedotýkajte** sa krytu ihly.

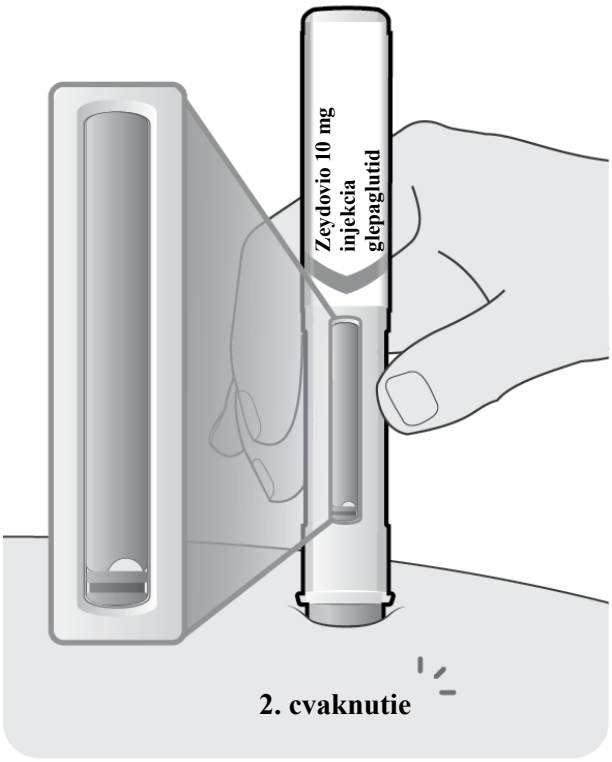


Podanie injekcie	
4. Podajte si injekciu (trvá to 5 – 10 sekúnd) a. Zatlačte pero kolmo nadol a pridržte ho na koži, až kým kryt ihly nebude viac viditeľný. Môžete počuť cvaknutie.	 **1. cvaknutie**

b. Držte pero stlačené, kým žltý prúžok nevyplní celé pozorovacie okienko. Skontrolujte, či sa žltý prúžok prestal pohybovať.

Môžete počuť druhé cvaknutie.

Počas podávania injekcie **nesmiete** pero premiestňovať, otáčať ním ani meniť jeho uhol.

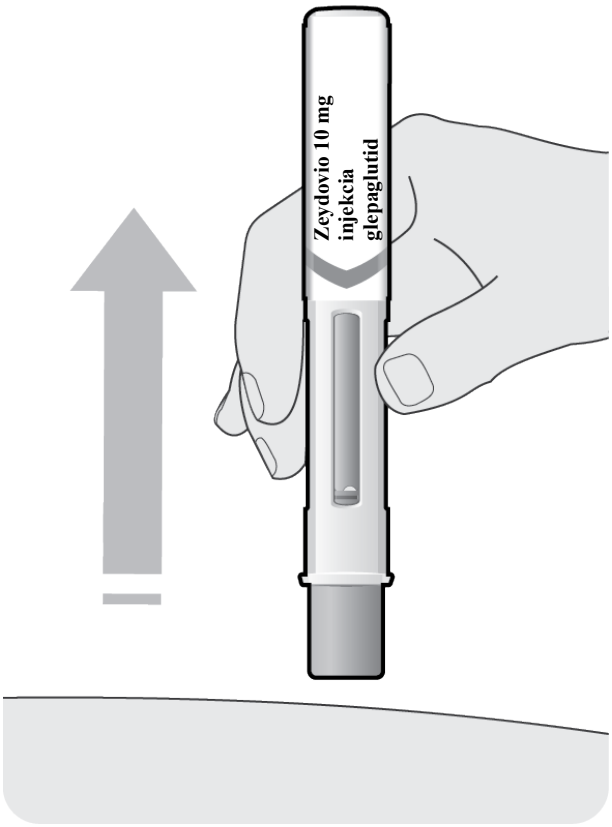


2. cvaknutie

c. Pomaly zdvihnite pero kolmo nahor z kože. Po zdvihnutí sa kryt ihly posunie nad ihlu a zaistí sa.

Nevyberajte pero, kým sa nepodá celá dávka.

Nesnažte sa znova nasadiť priehľadné viečko.



Likvidácia použitého pera	
Ďalšie informácie Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Celé použité pero vyhoďte do nádoby na ostré predmety.	