ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zeydovio 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 10 mg глепаглутид (glepaglutide) (като ацетат) в 0,5 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Прозрачен, безцветен разтвор с pH 6,5–7,5 и осмолалитет 200–380 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zeydovio е показан за лечение на възрастни със синдром на късото черво (СКЧ). Пациентите трябва да са стабилизирани след преминаване на период на чревна адаптация след операцията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на СКЧ.

Лечението със Zeydovio не трябва да се започва, докато няма основания да се приеме, че пациентът е стабилизиран след период на чревна адаптация и докато не бъде оптимизирана парентералната терапия на пациента с хранителни вещества и течности. В допълнение преди започването на лечението трябва да се извърши колоноскопия на цялото дебело черво и ендоскопия на горната част на стомашно-чревния тракт (или друго образно изследване) с отстраняване на полипи, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза глепаглутид е 10 mg, прилагана два пъти седмично.

Ефектът от лечението трябва да се оцени след 6 месеца. Ако след тези 6 месеца не се постигне цялостно подобрение, трябва да се обмисли преминаване към алтернативно лечение или пълно преустановяване на лечението с аналог на GLP-2.

Препоръчва се продължаване на лечението при пациенти, които вече са преустановили парентералното хранене.

Пропусната доза
Ако се пропусне доза, Zeydovio трябва да се инжектира възможно най-скоро, а следващата доза трябва да се приложи в планирания ден. Не трябва да се прилагат две дози в един и същи ден.

Наблюдение на лечението
При клиничната оценка трябва да се вземат предвид индивидуалните цели на лечението и предпочитанията на пациента. Ефикасността и безопасността при всички пациенти трябва да се наблюдават с повишено внимание в хода на лечението в съответствие с клиничните насоки за лечение. Теглото и хранителният статус на пациента трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението с глепаглутид, за да се осигури подходяща хранителна терапия.

Препоръчва се провеждането на контролна колоноскопия и горна ендоскопия (или друго образно изследване) веднъж годишно през първите 2 години след започването на лечението, а след това на 5-годишни интервали (вж. точка 4.4).

Преустановяване на лечението
Преустановяването на лечението с глепаглутид може да доведе до нарушаване на водно-електролитния баланс. Препоръчва се наблюдение на водно-електролитния баланс при пациенти, които преустановяват приложението на глепаглутид (вж. точка 4.4). Лечението с глепаглутид трябва да се преустанови, ако не се постигне цялостно подобрение на състоянието на пациента.

Старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане (налични са ограничени данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане). Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Лечението на тези пациенти с глепаглутид трябва да се провежда с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чревна инсуфициенция
Не се налага коригиране на дозата при пациенти, които постигат ентерална автономност по време на лечението с глепаглутид. Налични са ограничени клинични данни относно започването на лечение с глепаглутид при пациенти със СКЧ и чревна инсуфициенция.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на глепаглутид при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение.

Zeydovio трябва да се прилага два пъти седмично подкожно, с интервал от 3–4 дни между дозите, като се използва предварително напълнена писалка с единична доза.

Zeydovio се инжектира подкожно в областта на корема или в бедрото с помощта на предварително напълнената писалка. Препоръчва се местата за инжектиране да се сменят в рамките на избраната зона за прилагане (бедрото или корема).

За информация относно работата с лекарството преди приложението му вижте точка 6.6.

За указания относно използването на лекарствения продукт вижте „Указания за употреба“ в края на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активно злокачествено заболяване или съмнение за такова.

Пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания в стомашно-чревния тракт, включително, засягащи хепатобилиарната система и панкреаса, през последните пет години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Колоректални новообразувания
При започване на лечението с глепаглутид трябва да се извърши колоноскопия с отстраняване на полипи. Препоръчва се провеждането на колоноскопия веднъж годишно през първите 2 години след започването на лечението, а след това на интервали от най-малко 5 години. Трябва да се извърши индивидуална преценка дали е необходимо по-често наблюдение, като се вземат предвид характеристиките на пациента и съпътстващите заболявания. Вижте точка 5.1. Ако бъде открит полип, се препоръчва да се спазват текущите насоки относно последващото поведение при полипи. В случай на злокачествено заболяване лечението с глепаглутид трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

Новообразувания в стомаха и тънките черва
В клинични проучвания с аналози на глюкагоноподобния пептид-2 (GLP-2) се съобщават случаи на полипи в стомаха и тънките черва (вж. точка 4.8). Поради това се препоръчва извършването на ендоскопия на горната част на стомашно-чревния тракт или друго образно изследване при започване на лечението с глепаглутид, веднъж годишно през първите 2 години от лечението, а след това на интервали от най-малко 5 години. Ако се открие полип, той трябва да бъде отстранен. В случай на злокачествено заболяване на стомашно-чревния тракт лечението с глепаглутид трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

Стеноза и/или обструкция на червата
В клинични проучвания с глепаглутид се съобщават случаи на стеноза и/или обструкция на червата (вж. точка 4.8). При пациенти, при които се развие стеноза и/или обструкция на червата, се препоръчва временно преустановяване на приложението на глепаглутид. Лечението с глепаглутид може да се възобнови, когато обструкцията се овладее, ако е клинично показано. В случай на рецидивираща стеноза на червата и/или обструкция на стома, необходимостта от продължаване на лечението с глепаглутид трябва да бъде преоценена.

Заболявания на жлъчния мехур и жлъчните пътища
В клинични проучвания с аналози на GLP-2 се съобщава за случаи на холецистит, холангит (вж. точка 4.8) и холелитиаза. Препоръчва се наблюдение на функцията на черния дроб и жлъчния мехур. Ако се наблюдават клинично значими промени, се препоръчва допълнителна оценка, включваща образна диагностика на жлъчния мехур и/или жлъчните пътища, като трябва необходимостта от продължаване на лечението с глепаглутид трябва да бъде преоценена.

Заболявания на панкреаса
В клинични проучвания с глепаглутид се съобщава за случаи на панкреатит (вж. точка 4.8). В случай на панкреатит необходимостта от продължаване на лечението трябва да бъде преоценена.

Нарушаване на водно-електролитния баланс
За да се избегне претоварване с течности или дехидратация при пациенти, получаващи глепаглутид, е необходимо внимателно адапптиране на парентералната терапия. Водно-електролитният баланс трябва да се наблюдава с повишено внимание през целия период на лечението, особено в началото и след прекратяването му.

В клинични проучвания с глепаглутид се съобщава за случаи на претоварване с течности (вж. точка 4.8). Пациентите, особено тези със сърдечносъдови заболявания (като сърдечна недостатъчност и хипертония), трябва да се наблюдават за претоварване с течности и да им се препоръча да се свържат с лекаря си в случай на внезапно увеличаване на теглото, подуване на лицето, отоци на глезените и/или диспнея. При възникване на клинично значимо претоварване с течности, парентералната терапия трябва да се коригира.

Дехидратация
Пациентите със СКЧ са предразположени към дехидратация, която може да доведе до остра бъбречна недостатъчност. При пациенти, получаващи лечение с глепаглутид, парентералната терапия трябва да се намалява внимателно и не трябва да се преустановява рязко. След намаляване на парентералната терапия трябва да се оцени състоянието на хидратация на пациента и при необходимост да се извърши съответната корекция.

Преустановяване на лечението
Преустановяването на лечението с глепаглутид може да доведе до нарушаване на водно-електролитния баланс. Препоръчва се наблюдение на водно-електролитния баланс при пациенти, които преустановяват лечението с глепаглутид.

Съпътстващи лекарствени продукти
Пациентите, които приемат съпътстващо перорални лекарствени продукти, изискващи титриране или с тесен терапевтичен индекс, трябва да се наблюдават с повишено внимание поради потенциално увеличена абсорбция (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Въз основа на фармакодинамичния ефект на глепаглутид съществува вероятност от повишена абсорбция на съпътстващо приемани перорални лекарствени продукти. Препоръчва се по-често клинично и/или лабораторно наблюдение при лекарствени продукти, които имат тесен терапевтичен индекс или изискват клинично наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни за употребата на глепаглутид при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е препоръчително да се избягва употребата на глепаглутид по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали глепаглутид/метаболитите му се екскретират в кърмата.

Глепаглутид или неговите метаболити не са открити в кръвта на четиридневни малки на женски плъхове, които са получавали глепаглутид.

Като предпазна мярка е препоръчително да се избягва употребата на Zeydovio по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на глепаглутид върху фертилитета при хора. Данните при животни не показват нарушение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zeydovio не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, изброени в низходящ ред, са: реакции на мястото на инжектиране (61%), стомашно-чревни усложнения при стома (32,3%, въз основа на данните при пациентите със стома), коремна болка (30,9%), гадене (22%), задържане на течности/претоварване с течности (17,1%), повръщане (14,6%) и подуване на корема (12,2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с глепаглутид, получени от три клинични проучвания фаза 3 (две плацебо-контролирани проучвания с паралелни групи и едно открито проучване с едно рамо), са представени в таблицата по-долу. В тези проучвания 123 пациенти със СКЧ на възраст от 18 до 82 години са с експозиция на 10 mg глепаглутид веднъж или два пъти седмично в продължение на до 4,5 години.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас съгласно MedDRA и категория по честота, определена, както следва:
много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	**Много чести**	**Чести**	**Нечести**
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност*	
Нарушения на метаболизма и храненето	Задържка на течности/претоварване с течности*		
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Коремна болка Подуване на корема Гадене	Стеноза и/или обструкция на червата* Панкреатит Колоректален полип Стомашни полипи Запек	Дуоденален полип
Хепатобилиарни нарушения		Холецистит	Холангит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране*		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Усложнения, свързани със стома на стомашно-чревния тракт*		

* вижте точката по-долу „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност
В клиничните проучвания с глепаглутид са получени съобщения за нежелани реакции като свръхчувствителност, обрив на мястото на инжектиране, уртикария на мястото на инжектиране и еритематозен обрив при 9,8% от пациентите. Повечето реакции са леки, локализирани и краткотрайни. Три случая вероятно предполагат генерализирана реакция на свръхчувствителност към глепаглутид, но нито един от тях не е показателен за анафилаксия или тежка кожна нежелана реакция (severe cutaneous adverse reaction, SCAR).

Задържане на течности/претоварване с течности
Нежеланите реакции, свързани със задържане на течности или претоварване с течности, са наблюдавани при 17,1% от пациентите в клиничните проучвания. Тези реакции включват периферен оток, хиперволемия, задържане на течности и генерализиран оток.

Стеноза и/или обструкция на червата
Нежелани реакции, свързани със стеноза и/или обструкция на червата, настъпват при 8,9% от пациентите. Събитията включват чревна обструкция, чревна стеноза, обструкция на тънките черва и субилеус.

Реакции на мястото на инжектиране
Реакции на мястото на инжектиране са съобщени при 61% от пациентите, получаващи глепаглутид. Реакциите включват симптоми като индурация на мястото на инжектиране, синини или хематом на мястото на инжектиране, зачервяване, болка, парестезия, оток, обрив и сърбеж на мястото на инжектиране. Реакциите на мястото на инжектиране като цяло са леки.

Усложнения, свързани със стома
Усложнения, свързани със стома, са съобщени при 32,3% от пациентите със стома, лекувани с глепаглутид. При около 14% от случаите това води до хирургична интервенция. Най-често съобщаваното усложнение на мястото на стомата е лек до умерен оток/уголемяване на стомата. Други усложнения в областта на стомата включват зачервяване, кръвоизлив, язви, инфекция, дразнене и болка.

Имуногенност

Антилекарствени антитела (Anti-drug antibodies, ADA) са открити при общо 88% от пациентите, лекувани с глепаглутид. Нивата на ADA (честота и титри) достигат пикова стойност след 12–24 седмици лечение, след което се наблюдава тенденция към тяхното намаляване при продължаване на лечението с глепаглутид. Подобно на това е установено, че кръстосаната реакция на ADA с човешкия GLP-2, наблюдавана при 26% от пациентите, изчезва с течение на времето при продължително лечение с глепаглутид.

Не е установен клинично значим ефект на ADA върху фармакокинетиката, ефективността или безопасността на глепаглутид през целия период на лечение, продължаващ до 4,5 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Максималната доза глепаглутид, изследвана по време на клиничното разработване, е 96 mg, приложена като единична подкожна доза при здрави участници. Максималната доза глепаглутид при пациентите е 20 mg дневно, приложена подкожно в продължение на 14 дни. Не са наблюдавани неочаквани системни нежелани реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX26

Механизъм на действие

Глепаглутид е дългодействащ аналог на GLP-2. Глепаглутид се състои от 39 аминокиселини. Когато глепаглутид се инжектира подкожно, той образува депо в подкожната тъкан, от което се освобождават глепаглутид и двата му основни метаболита (и двата фармакологично активни агонисти на GLP-2).

GLP-2 е пептид, секретиран от L-клетките, които се намират предимно в дисталната част на илеума и дебелото черво. GLP-2 има трофични ефекти по отношение на червата и е известно, че увеличава чревния и порталния кръвоток, инхибира секрецията на стомашна киселина и чревния мотилитет. В неклинични проучвания е демонстрирано, че глепаглутид стимулира растежа на клетките, което води до увеличаване на дебелината на лигавицата и дължината на червата.
В клинично проучване фаза 2 при пациенти със СКЧ глепаглутид показва увеличена дебелина на чревния епител и дълбочина на криптите.

Фармакодинамични свойства

При функционални *in vitro* анализи глепаглутид се явява агонист на GLP-2 рецептора с висок афинитет, чиято рецепторна активност е в пикомоларния диапазон. Агонистичната активност на глепаглутид се потвърждава от данни *in vivo*, които показват значително увеличение на масата и дължината на тънките черва при различни животински видове и при различни дозови режими.

Въз основа на механизма на действие, свързан с трофичните ефекти по отношение на чревната лигавица, изглежда съществува риск от стимулиране на новообразувания в тънките черва и/или дебелото черво (вж. точка 4.4).

Чревна абсорбция
Способността на глепаглутид да подобри чревната абсорбция е проучена при 18 възрастни пациенти със СКЧ (13 с пълна чревна инсуфициенция и 5 с чревна инсуфициенция) при използване на дневни дози 0,1 mg, 1 mg и 10 mg (N = 12 за всяка група с различна доза) в

рамките на 21-дневно, кръстосано, двойносляпо, едноцентрово проучване за определяне на дозата.

В рамките на второ проучване (EASE-4) е оценен ефектът на глепаглутид върху чревната абсорбция след 24 седмици на еднократно седмично прилагане на 10 mg глепаглутид при 10 пациенти със СКЧ (8 с чревна инсуфициенция и 2 с нарушена чревна функция).

И двете проучвания показват клинично значимо повишение на капацитета за абсорбция на червата (включително тегло на абсорбираното количество от течни храни, енергия и електролити) при дозите от 1 mg веднъж дневно, 10 mg веднъж дневно и 10 mg веднъж седмично. В EASE-4 средната промяна на стандартното отклонение (SD) на теглото на абсорбцираното количество от течни храни от изходното ниво до 24-та седмица е 398,4 (581,6) g/ден, а абсорбцията на енергия – 1 037,7 (1 182,2) kJ/ден. Стойностите на параметрите, измерващи капацитета за абсорбция на червата се увеличават по подобен начин и в двете проучвания.

Чревен епител
В проучването EASE-1 са измерени нивата на цитрулин в плазмата – биомаркер за активацията на GLP-2 рецептора – както и масата на ентероцитите. След 24 седмици лечение при групите, получавали различни дози глепаглутид, в сравнение с плацебо, е наблюдавано дозозависимо повишение на плазмените нива на цитрулин спрямо изходните стойности.

Сърдечна електрофизиология
При доза, 10 пъти по-висока от препоръчителната, глепаглутид не удължава QT-интервала в клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване EASE-1
Ефикасността и безопасността на глепаглутид 10 mg, прилаган два пъти седмично или веднъж седмично, са оценени в 24-седмично двойносляпо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване с три рамена (проучване EASE-1) при 106 пациенти със СКЧ (рандомизирани в съотношение 1:1:1), зависими от парентерална терапия, която е установена и нуждаещи се от нея поне 3 дни седмично.

Средната възраст на пациентите в популацията е 55 години (диапазон от 20 до 82 години), 25 пациенти са на възраст над 65 години, 4 пациенти са на възраст над 75 години, а 53,8% са жени. 55% (58/106) от пациентите са със стома. Обемът на парентералната терапия като цяло намалява с течение на времето във всичките три групи на лечение, като се наблюдава ясна зависимост доза-отговор, при която по-голямо намаляване се наблюдава при по-често прилагане на глепаглутид. При лечение с глепаглутид 10 mg два пъти седмично се наблюдава статистически значимо намаление на обема на парентералната терапия спрямо изходните стойности в сравнение с плацебо след 24 седмици (таблица 2 и фигура 1).

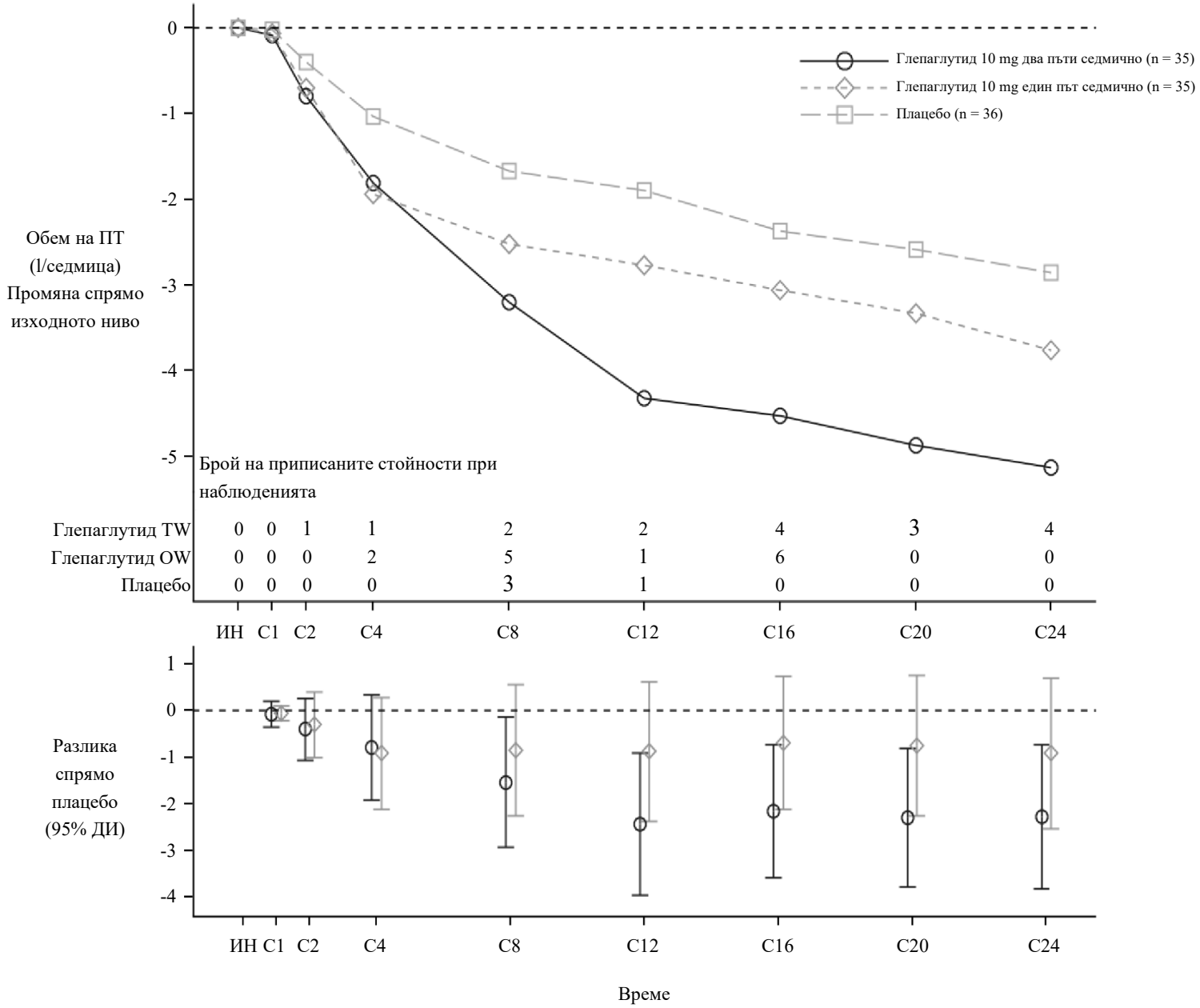
Към 24-та седмица общо 9 пациенти преустановяват използването на парентералната терапия – 5 пациенти (14%) в групата с приложение два пъти седмично и 4 пациенти (11%) в групата с приложение един път седмично, докато в групата с плацебо няма такива пациенти.

Не се препоръчва прилагането на 10 mg глепаглутид един път седмично .

Таблица 2: Резултати от проучването EASE 1 към 24-та седмица

Крайна точка	**Глепаглутид два пъти седмично (N = 35)**	**Плацебо (N = 36)**	**Разлика Плацебо два пъти седмично [95% CI] p-стойност**
Промени в парентералната терапия (l/седмица)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8;-0,7] p = 0,0039
Пациенти с намаление най-малко 20% на седмичния обем на парентералната терапия (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3;48,9] p = 0,0243
Пациенти с намаление на парентералната терапия с повече от 1 ден (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4;51,0] p = 0,0043

* NS: Няма статистическа значимост



Съкращения: TW: два пъти седмично; OW: веднъж седмично; N: брой пациенти в цялата анализирана група; CR: сравнение с референтен образец; MI: множествено приписване на стойност; ПТ: парентерална терапия.
Бележки: Моделът MMRM включва като фактори: групата на лечение, визитата, фактора за стратификация, съотношението лечение-визита, а като ковариата –обем на ПТ на изходното ниво (l/седмица). Оценката на вариацията се основава на неструктурирана ковариационна матрица в рамите на групата на лечение. Фактор за стратификация: необходим обем на ПТ седмично< 12 l/седмица.

Фигура 1 EASE-1 – Промяна в обема на ПТ (l/седмица) спрямо изходното ниво при всяка визита – оценка на лечебната програма
– първичен статистически анализ (MI CR)

Проучване *EASE-2*
Дългосрочната клинична безопасност и ефикасност са оценени при 114 пациенти със СКЧ (96 пациенти, завършили проучването EASE-1, и 18 пациенти, които не са получавали преди лечение и са рандомизирани директно в проучването EASE-2).

Резултатите от проучването EASE-1 са потвърдени чрез намаление на промяната в обема на ПТ спрямо изходното ниво от –5,4 l/седмица при лечение с глепаглутид 10 mg два пъти седмично след 6 месеца. Намаленията се запазват в продължение на 2 години, като средното намаление на обема на ПТ е 6,4 l/седмица при 28-те пациенти, които са завършили 2-годишен курс на лечение с глепаглутид 10 mg два пъти седмично.

Намаляване на ПТ с ≥ 1 ден/седмица е наблюдавано при 61,7% от пациентите, лекувани с глепаглутид 10 mg два пъти седмично в продължение на 6 месеца, при 60,0% след 12 месеца и при 67,9% след 24 месеца.

При 74,5% от пациентите е установено намаление най-малко 20% на седмичния обем на ПТ спрямо изходното ниво– съответно при 85,7% и 92,9% след 6, 12 и 24 месеца в групата на лечение с глепаглутид 10 mg два пъти седмично.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zeydovio в една или повече подгрупи на педиатричната популация при за лечението на синдрома на късото черво (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно инжектиране на глепаглутид времето до достигане на пикова експозиция варира от 4 до 36 часа при прилагане един път седмично и от 4 до 24 часа при прилагане два пъти седмично. Стационарно състояние се достига след 2–3 седмици лечение с глепаглутид.

Пиковата експозиция при пациенти със СКЧ след дългосрочно лечение с 10 mg глепаглутид два пъти седмично в продължение на до 4,5 години е 4 731 pmol/l (средна геометрична стойност на C_{max} с диапазон [1 755; 13 510]), докато максималната доза 96 mg глепаглутид, приложена като единична доза при здрав участник, води до пикова експозиция 73 677 pmol/l (средна геометрична стойност на C_{max} с диапазон: [42 934; 155 908]). По-високи дозови нива и експозиции не са изследвани.

Глепаглутид се метаболизира екстензивно в подкожното депо, което води до ниска (0,5%) абсолютна бионаличност на основното лекарствено вещество след подкожно инжектиране. От депото се освобождават значителни количества от активните метаболити M1 и M2 и, след достигане на стационарно състояние, седмичната кумулативна експозиция (AUC_{0-168h}) на M1 и M2 надвишава тази на основното съединение съответно 1,8 пъти и 21 пъти при приложение два пъти седмично. Това води до значително по-висока фармакологично значима бионаличност на глепаглутид в сравнение с абсолютната бионаличност на основното съединение.
Индексът на кумулиране на общия глепаглутид е приблизително 1,7 при прилагане два пъти седмично. Антителата срещу глепаглутид имат незначително влияние върху този коефициент.

Разпределение

След интравенозно инжектиране основното лекарство има обем на разпределение (V_{SS}) в стационарно състояние 14,0 l. Наблюдавани са сходни малки обеми на разпределение след интравенозни инжекции на основното лекарствено вещество, M1 и M2, което показва разпределение в екстрацелуларното пространство (въз основа на данни при животни).

Биотрансформация

След подкожно инжектиране на глепаглутид се образуват активни метаболити в резултат на протеолитично разграждане в С-терминала. Общото количество глепаглутид включва основното съединение, М1 и М2. Всички метаболити са мощни агонисти на GLP-2 *in vitro*. Глепаглутид, М1 и М2 се метаболизират по-нататък до малки пептиди чрез катаболитни пътища, а те от своя страна се метаболизират до свободни аминокиселини.

Елиминиране

Основният път на елиминиране е чрез протеолитичен метаболизъм.

Изчисленият ефективен полуживот на глепаглутид 10 mg, прилаган подкожно два пъти седмично при пациенти със СКЧ, е приблизително 70 часа.
След интравенозно прилагане при здрави участници клирънсът на основното лекарствено вещество глепаглутид е 5,72 l/час.

Линейност/нелинейност

При здрави участници общата експозиция (AUC) на глепаглутид се увеличава пропорционално на дозата след единични дози до 24 mg, както и в стационарно състояние след прилагане веднъж седмично в диапазона от 5 до 10 mg.

Фармакокинетика при подгрупи от популацията

Въз основа на наблюдаваните данни и популационния фармакокинетичен (ФК) анализ възрастта (проучван диапазон 18–82 години), полът, телесното тегло (проучван диапазон 42,4-107 kg), расата и бъбречното увреждане (лека, умерена, тежка степен) нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката.

Бъбречно увреждане

В проучване фаза 1 е изследван ефектът на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на глепаглутид след подкожно приложение на 10 mg глепаглутид. Тежката степен на бъбречно увреждане/терминалният стадий на бъбречна болест нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на глепаглутид. Вижте точка 4.2.

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен ФК анализ не се наблюдава клинично значима промяна във фармакокинетиката на глепаглутид при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Налични са ограничени данни при пациенти с умерена степен чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Вижте точка 4.2.

Лекарствени взаимодействия

Проучванията *in vitro* не показват потенциал глепаглутид да инхибира или индуцира CYP450 ензимите, нито потенциал да инхибира човешките транспортни протеини за лекарства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Проведени са проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки. При мишки глепаглутид не индуцира растеж на новообразувания в стомашно-чревния тракт. При плъхове се наблюдават

аденома и аденокарцином в дванадесетопръстника още при най-ниската доза 0,2 mg/kg/ден, което съответства на нива на експозиция поне 4 пъти по-високи от експозицията при хора.

При мъжките плъхове и мишки са открити фибросаркоми на местата на инжектиране при всички дозови нива, като те се считат за реакция на хронично дразнене и възпаление на тъканите при гризачи. Тези тумори не са наблюдавани при женските животни и вероятно имат ограничено значение за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
Манитол
L-аргинин (за корекция на pH)
Оцетна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
Да не се замразява. Да се съхранява далече от охлаждащия елемент.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml разтвор в предварително напълнена стъклена (стъкло тип I) спринцовка с прикрепена игла от неръждаема стомана с размер 29 G, с твърд предпазител на иглата (полипропилен) и гумено бутало (бромобутил).

Предварително напълнената спринцовка е монтирана в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, изработена от поликарбонат (PC), полиоксиметилен (POM) и акрилонитрил-бутадиен-стирен (ABS).

Опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена писалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа с лекарствения продукт

Предварително напълнената писалка с единична доза е предназначена само за еднократна употреба.

Предварително напълнената писалка е предназначена за употреба само от едно лице.

Zeydovio не трябва да се използва, ако разтворът не изглежда бистър, безцветен и без видими частици.

Zeydovio не трябва да се използва, ако е бил замразяван.

Трябва да се спазват стриктно „Указанията за употреба“ на лекарствения продукт, които се намират в края на листовката.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2075/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Дания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zeydovio 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
глепаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 10 mg глепаглутид (като ацетат) в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, манитол, L-аргинин, оцетна киселина, вода за инжекции.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява. Да се съхранява далече от охлаждащия елемент.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2075/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zeydovio

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zeydovio 10 mg инжекция
глепаглутид
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за еднократна употреба

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Zealand Pharma A/S

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zeydovio 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
глепаглутид (glepaglutide)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zeydovio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zeydovio
3. Как да съхранявате Zeydovio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zeydovio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zeydovio и за какво се използва

Zeydovio съдържа активното вещество глепаглутид. То се използва за лечение на възрастни със синдром на късото черво. Синдромът на късото черво е заболяване, което възниква, когато на човек е отстранена значителна част от тънките черва вследствие на хирургична интервенция или заболяване. Тъй като тънкото черво отговаря за усвояването на хранителни вещества, течности и витамини от храната, намаляването на неговата дължина означава, че организмът не може да усвои достатъчно количество от веществата, от които има нужда.

Активното вещество в Zeydovio, глепаглутид, е предназначено да имитира хормон в организма, известен като глюкагоноподобен пептид-2 (GLP-2), който спомага за поддържането на здравословното състояние на червата. То помага на червата да усвояват хранителните вещества и течностите от храната и напитките.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zeydovio

Не използвайте Zeydovio
- ако сте алергични към глепаглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате рак или има съмнения, че имате рак.
- ако сте имали рак на стомашно-чревния тракт (система от органи, които смилат храната, усвояват хранителните вещества и извеждат отпадните продукти от организма) през последните 5 години. Това включва рак, засягащ черния дроб, жлъчния мехур, жлъчните пътища или панкреаса.

Не използвайте Zeydovio, ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Zeydovio.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Zeydovio

- ако имате тежко нарушена чернодробна функция.
- ако страдате от заболяване, засягащо сърцето или кръвоносните съдове (сърдечносъдово заболяване), като например високо кръвно налягане (хипертония) или сърдечна недостатъчност. Признаците за това могат да включват внезапно наддаване на тегло, подуване на лицето или отоци по глезените, затруднено дишане (диспнея).

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Zeydovio. Вашият лекар ще вземе предвид тези фактори, когато Ви предписва това лекарство.

Медицински прегледи преди и по време на лечението със Zeydovio

Във вътрешността на стомаха, тънките черва и дебелото черво могат да се образуват полипи. Чрез ендоскопия на стомаха и червата ще се установи дали имате полипи.

Преди да започнете да използвате Zeydovio, Вашият лекар ще провери стомаха, тънките черва и дебелото черво за наличие на полипи. Ако се установят полипи, те ще бъдат отстранени.

Препоръчва се Вашият лекар да извършва тези прегледи веднъж годишно през първите две години след започването на лечението със Zeydovio, а след това на интервали от най-малко пет години.

Ако в полипа бъде открит рак, Вашият лекар ще Ви каже да спрете да използвате лекарството.

Стеснение и/или запушване на червата: При глепаглутид са съобщавани случаи на стеснение и/или запушване на червата. Ако получите стеснение или запушване на червата, Вашият лекар ще Ви каже да преустановите употребата на Zeydovio за известно време. След като проблемът се разреши, ще можете да започнете отново да го прилагате, ако лекарят Ви прецени, че това е подходящо. Ако стесненията или запушването на червата продължава да се появява отново, Вашият лекар ще трябва да прецени дали да продължите лечението със Zeydovio.

Заболявания на жлъчния мехур и жлъчните пътища: При пациенти, получаващи лекарства от същия лекарствен клас като Zeydovio, са наблюдавани случаи на възпаление на жлъчния мехур, възпаление на жлъчните пътища и жлъчни камъни. Вашият лекар ще следи функцията на черния дроб и жлъчния мехур. Ако бъдат установени някакви притеснителни промени, Вашият лекар може да назначи изследване на жлъчния Ви мехур и/или жлъчните пътища и ще прецени дали трябва да продължите лечението със Zeydovio.

Възпаление на панкреаса (панкреатит): Съобщава се за случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) при пациенти, лекувани със Zeydovio. Ако развиете панкреатит, Вашият лекар ще прецени дали трябва да продължите лечението със Zeydovio.

Телесни течности и електролити

Лекарят ще следи нивата на телесните течности и електролитите Ви, особено когато започвате или прекратявате лечението със Zeydovio. Това се дължи на факта, че дисбалансът може да доведе до претоварване с течности (когато в организма има повече течности, отколкото той може да се усвои) или до обезводняване (когато в организма няма достатъчно течности).

Ако страдате от сърдечно заболяване (като сърдечна недостатъчност или високо кръвно налягане), Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на натрупване на течност в тялото Ви. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите внезапно наддаване на тегло, подуване на лицето или глезените и/или затруднено дишане. Може да се наложи коригиране на интравенозната Ви инфузия, ако задържането на течности се превърне в проблем.

Интравенозната инфузия (интравенозното хранене) трябва да се намалява постепенно и не трябва да се прекъсва внезапно, тъй като това може да повиши риска от обезводняване. Обезводняването може да доведе до остри бъбречни проблеми. Свържете се с Вашия лекар, ако забележите симптоми на обезводняване, включително силна жажда, замайване или световъртеж, сухота в устата или отделяне на по-малко количество урина от обичайното, както и по-тъмна урина. Може да се наложи коригиране на интравенозната Ви инфузия.

Други проверки

Вашият лекар ще обърне специално внимание на:
- това как функционират червата Ви;
- наличието на признаци, които сочат за проблеми с черния дроб, жлъчния мехур, жлъчните пътища и панкреаса.

Ако Вашият лекар забележи значителни изменения, може да се наложи да се направят допълнителни изследвания, за да се прецени дали трябва да продължите лечението със Zeydovio.

Деца и юноши
Zeydovio не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства и Zeydovio
Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра ако използвате, наскоро сте използвал или е възможно да използвате други лекарства.

Zeydovio може да увеличи усвояването на други лекарства от червата, особено на онези, при които границата между безопасната и дозата, при която може да има вреда е тясна. Възможно е да се наложи лекарят Ви да промени дозата на другите Ви лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет
Ако сте бременна или кърмите, е препоръчително да избягвате употребата на Zeydovio.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Zeydovio не повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Zeydovio

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Лечението Ви ще бъде започнато от лекар с опит в лечението на синдрома на късото черво.

Препоръчителната доза Zeydovio е 10 mg, прилагана два пъти седмично с интервал от 3–4 дни между дозите.

Zeydovio се предлага като предварително напълнена писалка с единична доза.

- Инжектирайте дозата 10 mg Zeydovio подкожно в областта на корема или в бедрата.
- Не инжектирайте Zeydovio във вена или мускул.
- Всеки път, когато използвате Zeydovio, избирайте място, различно от това, където сте направили последната инжекция.
- Не споделяйте писалката си с други хора.

Преди да използвате предварително напълнената писалка, прочетете внимателно и спазвайте „Указанията за употреба“, включени в края на тази листовка.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Zeydovio
Ако си инжектирате по-голяма от необходимата доза Zeydovio, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Zeydovio
Ако пропуснете доза, инжектирайте я веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата си доза според първоначалния график. Не инжектирайте 2 дози в един и същи ден.

Ако сте спрели употребата на Zeydovio
Продължавайте да използвате това лекарство толкова дълго, колкото Ви е предписал Вашият лекар. Не спирайте да използвате това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар, тъй като внезапното преустановяване може да доведе до промени в баланса на течностите в организма Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции
Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)
- Алергични реакции (свръхчувствителност). Свържете се незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми: внезапно затрудно дишане или задух; оток (на лицето, устните, езика или гърлото); стягане в гърлото или затруднено преглъщане; силен обрив, уртикария или сърбеж, особено ако са обширни; замайване; припадък или колапс; учестен или неравномерен пулс. Тези симптоми могат да бъдат животозастрашаващи и изискват незабавно лечение.
- Стеноза и/или обструкция на червата (стеснение и/или запушване на червата). Свържете се незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ, ако изпитвате симптоми като силна коремна болка, повръщане, спазми, подуване на корема или областта около стомата и запек.
- Възпаление на панкреаса (панкреатит). Свържете се незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ, ако изпитвате силна болка в горната част на корема, имате гадене, повръщане, болка, която се усилва след хранене, и имате повишена температура.
- Намалено оттичане на жлъчка от жлъчния мехур и/или възпаление на жлъчния мехур (холецистит). Свържете се с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите симптоми като пожълтяване на кожата и бялата част на очите, сърбеж, тъмна урина и светъл цвят на изпражненията или болка в горната дясна част или в средата на корема.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)
- Инфекция или възпаление на жлъчния канал (холангит). Свържете се с Вашия лекар или с отделението за спешна помощ, ако имате повишена температура и студени тръпки, болка в горната дясна част на корема, пожълтяване на кожата или бялата част на очите, тъмна урина и бледи или сиви изпражнения, гадене или повръщане, както и ако се чувствате много слаби или не се чувствате добре.

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Задържане на течности/претоварване с течности
- Повръщане
- Коремна болка
- Подуване на корема
- Гадене
- Зачервяване, болка или подуване на мястото на инжектиране
- Усложнения, свързани със стомата (изкуствено създаден отвор за отстраняване на отпадъчни продукти), болка в стомата, подуване на стомата, зачервяване и язва на стомата.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)
- Полипи (малки абнормни образувания) в дебелото черво (колоректални полипи)
- Полипи в стомаха
- Запек

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)
- Полипи в първата част на тънкото черво (дуоденум)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zeydovio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената писалка след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
Да не се замразява. Да се съхранява далече от охлаждащия елемент.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте лекарството, ако разтворът не изглежда бистър, безцветен и без видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

След като сте използвали писалката изхвърлете я цялата в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zeydovio
Активното вещество е глепаглутид (като ацетатна сол). Всяка предварително напълнена писалка с единична доза съдържа 10 mg глепаглутид (като ацетатна сол) в 0,5 ml разтвор. Другите съставки са: L-хистидин, манитол, L-аргинин, оцетна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Zeydovio и какво съдържа опаковката
Zeydovio е прозрачен, безцветен разтвор.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор в стъклена (стъкло тип I) спринцовка с прикрепена игла от неръждаема стомана с размер 29 G, с твърд предпазител на иглата (полипропилен) и гумено бутало (бромобутил).

Предварително напълнената спринцовка е монтирана в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, изработена от поликарбонат (PC), полиоксиметилен (POM) и акрилонитрил-бутадиен-стирен (ABS).

Опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Дания

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Zeydovio 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
глепаглутид (glepaglutide)

Прочетете тези указания, преди да започнете да използвате писалката си. Следвайте внимателно указанията по време на инжектирането.

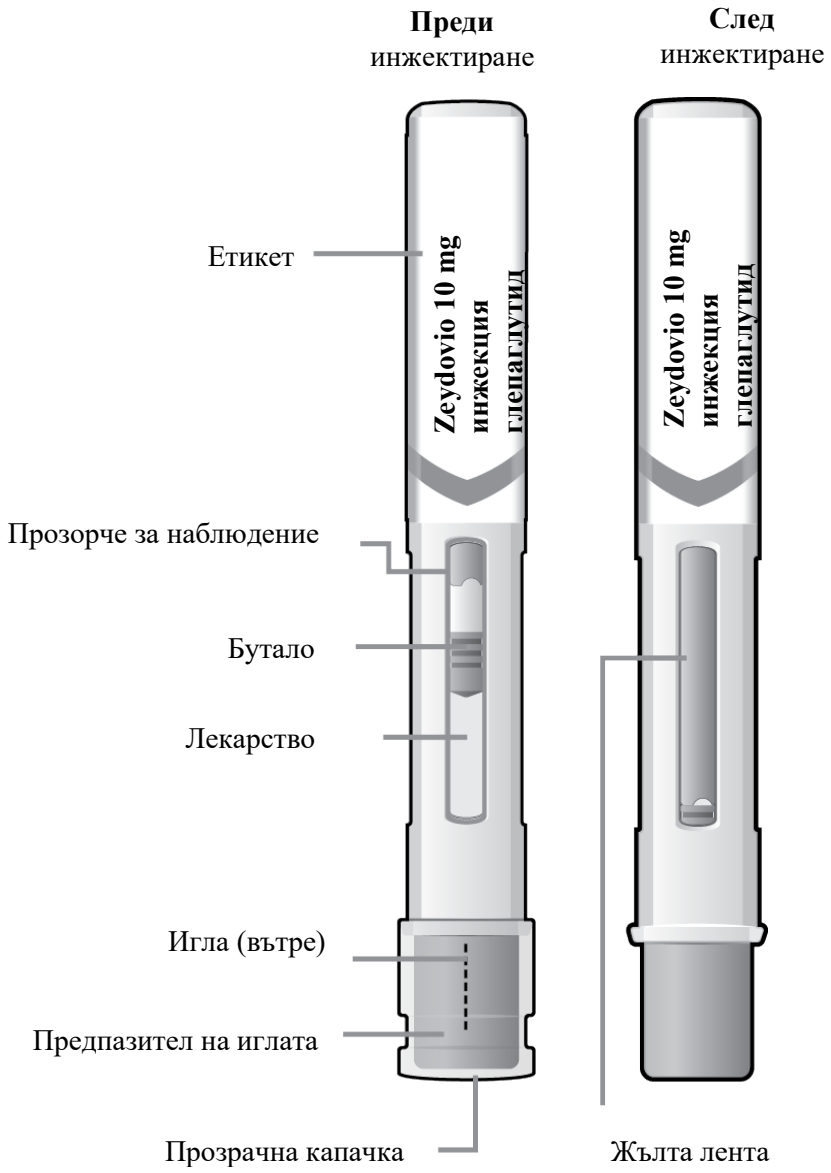
Всяка предварително напълнена писалка Zeydovio съдържа 1 доза 10 mg глепаглутид и трябва да се инжектира подкожно.

Писалката е предназначена само за еднократна употреба и не може да се използва повторно.

Писалката има прозорче за наблюдение, през което може да се види лекарството и да се следи процесът на инжектиране.

Ако получите някакви нежелани реакции, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Части на писалката



След инжектирането жълтата лента ще запълни прозорчето за наблюдение. Предпазителят на иглата ще се плъзне надолу по иглата и ще се заключи.

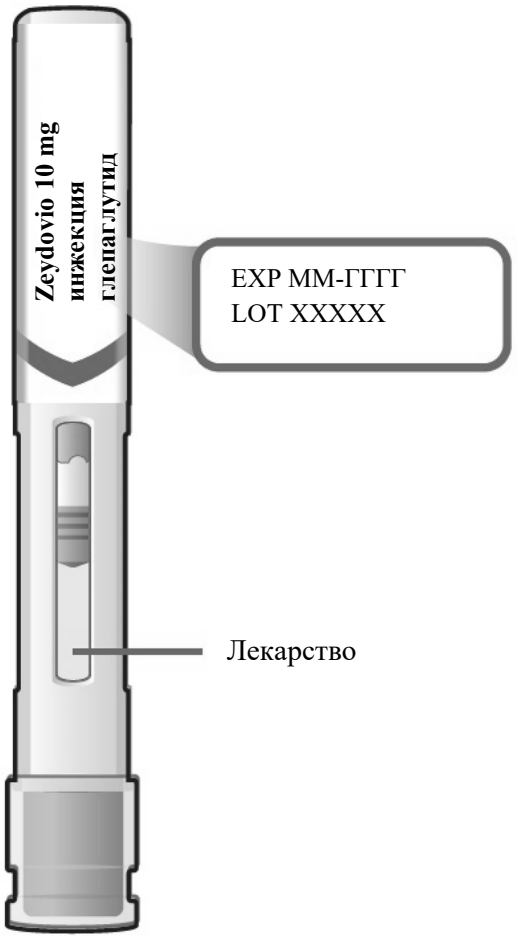
Важна информация

- **Не** използвайте повторно Вашата писалка
- **Никога не** споделяйте писалката си с други хора
- **Не** използвайте Вашата писалка ако:
  - прозрачната капачка липсва или не е здраво закрепена
  - писалката изглежда повредена
  - срокът на годност (EXP) (отпечатан върху етикета и картонената опаковка) е изтекъл
- **Не** премахвайте прозрачната капачка преди инжектирането

Съхранение

Вижте точка 5 от листовката „Как да съхранявате Zeydovio“.

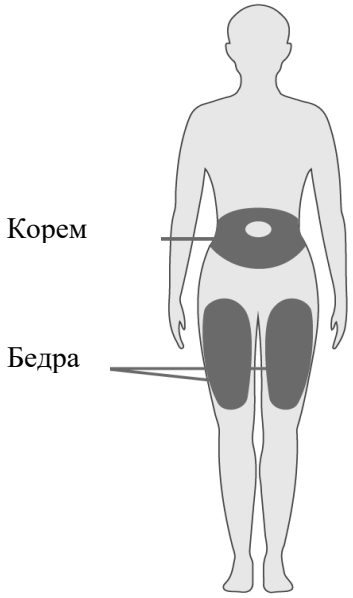
Съхранявайте писалката на място, недостъпно за деца.

Подготовка на инжекцията	
1. Проверка на писалката Проверете писалката, за да се уверите, че: ✓ Името на лекарството е правилно ✓ Лекарството е прозрачно и НЕ съдържа частици (въздушните мехурчета са нормални) ✓ Срокът на годност (EXP) НЕ е изтекъл ✓ Няма следи от повреди	

2. Изберете и почистете мястото на инжектиране

a. Изберете място на инжектиране върху бедрата или корема (на разстояние поне 5 cm от пъпа). Изберете място, различно от това, където сте направили последната инжекция.

Не инжектирайте в области, където кожата е чувствителна, наранена, зачервена, втвърдена, с белези или стрии.
Не инжектирайте през дрехите.



b. Съблечете дрехите, покриващи мястото на инжектиране, за да се открие участъкът от кожа.

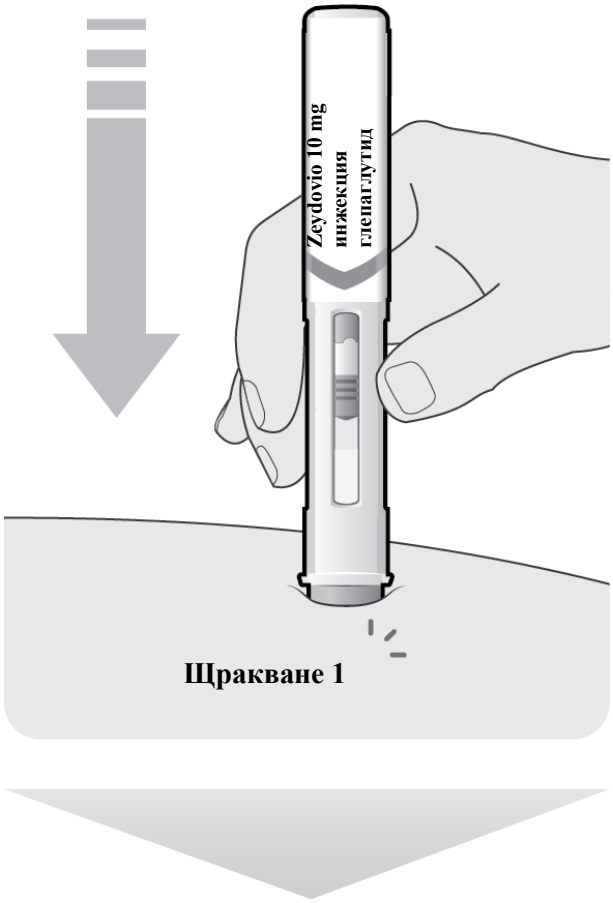
c. Почистете мястото на инжектиране според указанията на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

3. Премахнете прозрачната капачка

Издърпайте прозрачната капачка от писалката.
Капачката не трябва да се поставя обратно, след като е била свалена.

За да избегнете нараняване от убождане с игла, **не** докосвайте предпазителя на иглата.

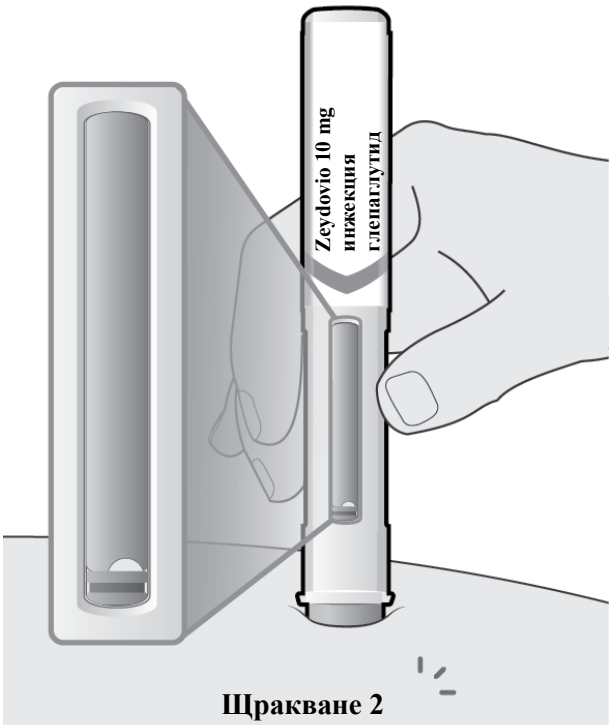


Извършване на инжекция	
4. Извършете инжектирането (отнема 5–10 секунди) a. Натиснете писалката вертикално надолу и я задръжте върху кожата, докато предпазителят на иглата вече не се вижда. Възможно е да чуете щракване.	 **Щракване 1**

b. Дръжте писалката притисната към кожата, докато жълтата лента не запълни прозорчето за наблюдение. Уверете се, че жълтата лента е спряла да се движи.

Възможно е да чуете второ щракване.

Не премествайте, не завъртайте и не променяйте ъгъла на писалката по време на инжектирането.

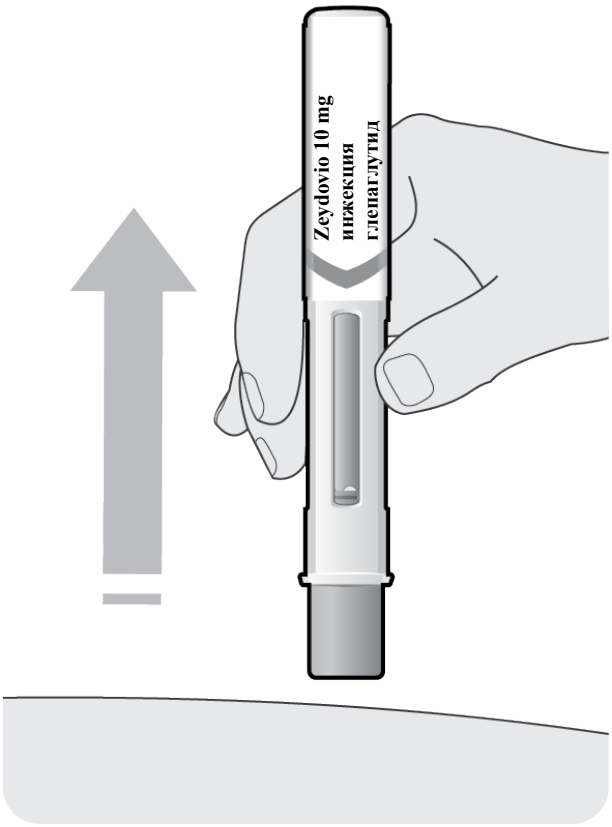


Щракване 2

c. Бавно вдигнете право нагоре писалката от кожата си. След повдигане предпазителят на иглата ще се плъзне надолу по иглата и ще се заключи.

Не премахвайте писалката, докато не бъде приложена цялата доза.

Не се опитвайте да поставите отново прозрачната капачка.



Изхвърляне на използвана писалка	
Друга информация Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Изхвърлете цялата използвана писалка в контейнер за изхвърляне на остри предмети.	