PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zeydovio 10 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 10 mg glepaglutidu (ve formě glepaglutid-acetátu) v 0,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý bezbarvý roztok s pH 6,5–7,5 a osmolalitou 200–380 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zeydovio je indikován k léčbě syndromu krátkého střeva (Short Bowel Syndrome, SBS) u dospělých. Stav pacientů má být po uplynutí období pooperační adaptace střeva stabilní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se zahajuje pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou SBS.

Léčba přípravkem Zeydovio se nemá zahajovat, dokud neexistuje důvod předpokládat, že pacient bude po uplynutí období adaptace střeva stabilní, a dokud nebude optimalizován jeho parenterální příjem tekutin a nutriční podpora. Před zahájením léčby se má navíc provést koloskopie celého tlustého střeva a endoskopické vyšetření horní části zažívacího traktu (nebo alternativní zobrazovací vyšetření) s případným odstraněním polypů (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka glepaglutidu je 10 mg podávaných dvakrát týdně.

Léčebný účinek má být vyhodnocen po 6 měsících. Pokud po těchto 6 měsících není dosaženo celkového zlepšení, je třeba zvážit přechod na alternativní léčbu, nebo léčbu analogy GLP-2 úplně ukončit.

U pacientů, u nichž byla ukončena parenterální výživa, se doporučuje v léčbě pokračovat.

Vynechaná dávka
Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba přípravek Zeydovio injekčně podat co nejdříve, a další dávka má být podána v pravidelně plánovaný den. Dvě dávky se nesmí podat ve stejný den.

Sledování léčby
Při klinickém hodnocení je třeba zohlednit individuální léčebné cíle a preference pacienta. Účinnost a bezpečnost mají být u všech pacientů pečlivě průběžně sledovány podle metodických pokynů pro léčbu. Během léčby glepaglutidem je třeba pečlivě sledovat tělesnou hmotnost a stav výživy pacienta, aby byla zajištěna odpovídající nutriční podpora.

Během prvních 2 let po zahájení léčby se doporučuje provádět kontrolní koloskopii a endoskopické vyšetření horní části zažívacího traktu (nebo alternativní zobrazovací vyšetření) jednou ročně a poté minimálně v 5letých intervalech (viz bod 4.4).

Ukončení léčby
Ukončení léčby glepaglutidem může vést k porušení rovnováhy tekutin a elektrolytů. U pacientů, kteří ukončí léčbu glepaglutidem, se doporučuje sledovat stav hydratace a elektrolytů (viz bod 4.4). Není-li dosaženo celkového zlepšení stavu pacienta, léčba glepaglutidem má být ukončena.

Starší pacienti
U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Při léčbě těchto pacientů glepaglutidem je třeba postupovat s opatrností (viz bod 5.2).

Intestinální insuficience
U pacientů, kteří během léčby glepaglutidem dosáhnou enterální autonomie, není nutná úprava dávky. K dispozici jsou omezené klinické údaje týkající se zahájení léčby glepaglutidem u pacientů se SBS s intestinální insuficiencí.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost glepaglutidu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze k subkutánnímu podání.

Přípravek Zeydovio má být podáván dvakrát týdně subkutánní injekcí s odstupem 3–4 dnů mezi dávkami pomocí jednodávkového předplněného pera.

Přípravek Zeydovio se má pomocí předplněného pera podávat subkutánní injekcí do břicha nebo stehna. Doporučuje se střídat místa vpichu ve zvolené oblasti podání (stehno nebo břicho).

Informace o zacházení s přípravkem před podáním viz bod 6.6.

Pokyny k použití léčivého přípravku jsou uvedeny v „Návodu k použití“ na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní maligní onemocnění nebo podezření na malignitu.

Pacienti s anamnézou maligního onemocnění zažívacího traktu včetně hepatobiliárního systému a pankreatu v posledních pěti letech.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kolorektální neoplazie
Při zahájení léčby glepaglutidem má být provedena koloskopie s odstraněním polypů. Koloskopii se doporučuje provádět jednou ročně během prvních 2 let po zahájení léčby, a poté minimálně v 5letých intervalech. Na základě charakteristik pacienta a komorbidit je třeba individuálně posoudit nutnost častějšího sledování. Viz také bod 5.1. Pokud je zjištěn polyp, doporučuje se postupovat podle aktuálních metodických pokynů pro následné sledování polypů. V případě malignity musí být léčba glepaglutidem ukončena (viz bod 4.3).

Neoplazie žaludku a tenkého střeva
V klinických studiích s analogy glukagonu podobného peptidu 2 (GLP-2) byly hlášeny polypy žaludku a tenkého střeva (viz bod 4.8). Proto se při zahájení léčby glepaglutidem doporučuje endoskopické vyšetření horní části zažívacího traktu nebo jiné zobrazovací vyšetření jednou ročně během prvních 2 let léčby, a poté minimálně v 5letých intervalech. Pokud je zjištěn polyp, je třeba ho odstranit. V případě maligního onemocnění zažívacího traktu musí být léčba glepaglutidem ukončena (viz bod 4.3).

Střevní stenóza a/nebo obstrukce
V klinických studiích s glepaglutidem byla hlášena střevní stenóza a/nebo obstrukce (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých se rozvine střevní stenóza a/nebo obstrukce, se doporučuje léčbu glepaglutidem dočasně přerušit. Léčbu glepaglutidem lze po odeznění obstrukčních příznaků znovu zahájit, pokud je to klinicky indikováno. V případě rekurentní střevní stenózy a/nebo obstrukce stomie má být znovu zhodnocena potřeba pokračovat v léčbě glepaglutidem.

Onemocnění žlučníku a žlučových cest
V klinických studiích s analogy GLP-2 byly hlášeny cholecystitida, cholangitida (viz bod 4.8) a cholelitiáza. Doporučuje se sledovat funkci jater a žlučníku. Pokud jsou zjištěny klinicky významné změny, doporučuje se další vyšetření včetně zobrazení žlučníku a/nebo žlučových cest a je třeba znovu zhodnotit potřebu pokračovat v léčbě glepaglutidem.

Onemocnění pankreatu
V klinických studiích s glepaglutidem byla hlášena pankreatitida (viz bod 4.8). V případě pankreatitidy je třeba znovu zhodnotit potřebu pokračovat v léčbě.

Porušení rovnováhy tekutin a elektrolytů
Aby se předešlo přetížení tekutinami nebo dehydrataci, je u pacientů léčených glepaglutidem nutná pečlivá úprava parenterální podpory. Po celou dobu léčby mají být pečlivě sledovány elektrolytová rovnováha a stav hydratace, zejména při zahájení léčby a po jejím ukončení.

V klinických studiích s glepaglutidem bylo hlášeno přetížení tekutinami (viz bod 4.8). Pacienti, zejména pacienti s kardiovaskulárním onemocněním (jako je srdeční nedostatečnost a hypertenze), mají být sledováni z hlediska přetížení tekutinami a poučeni, aby v případě náhlého zvýšení tělesné hmotnosti, otoku obličeje, oteklých kotníků a/nebo dušnosti kontaktovali svého lékaře. Pokud dojde ke klinicky významnému přetížení tekutinami, má být parenterální podpora upravena.

Dehydratace
Pacienti se SBS jsou náchylní k dehydrataci, která může vést k akutnímu selhání ledvin. U pacientů léčených glepaglutidem je třeba parenterální podporu snižovat opatrně a neukončovat ji náhle. Po snížení parenterální podpory se vyhodnotí stav hydratace pacienta a podle potřeby se provede odpovídající úprava.

Ukončení léčby
Ukončení léčby glepaglutidem může vést k porušení rovnováhy tekutin a elektrolytů. U pacientů, kteří ukončí léčbu glepaglutidem, se doporučuje sledovat stav hydratace a elektrolytů.

Souběžně podávané léčivé přípravky
Pacienti souběžně užívající perorálně podávané léčivé přípravky, které vyžadují titraci nebo mají úzký terapeutický index, mají být pečlivě sledováni z důvodu možného zvýšení absorpce (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí.

Na základě farmakodynamického účinku glepaglutidu existuje možnost zvýšené absorpce souběžně perorálně podávaných léčivých přípravků. U léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem nebo vyžadujících klinické sledování se doporučuje intenzivnější klinické a/nebo laboratorní sledování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání glepaglutidu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3).

Podávání glepaglutidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se glepaglutid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Glepaglutid ani jeho metabolity nebyly detekovány v krvi čtyřdenních mláďat samic potkanů, kterým byl glepaglutid podáván.

Podávání přípravku Zeydovio v období kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o účincích glepaglutidu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje získané u zvířat nenaznačují narušení fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zeydovio nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly v sestupném pořadí reakce v místě injekce (61 %), komplikace gastrointestinální stomie (32,3 %, na základě pacientů se stomií), bolest břicha (30,9 %), nauzea (22 %), retence (zadržování) tekutin/přetížení tekutinami (17,1 %), zvracení (14,6 %) a břišní distenze (12,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky související s glepaglutidem, zjištěné ve třech klinických studiích fáze 3 (dvou placebem kontrolovaných studiích s paralelními rameny a jedné otevřené studii s jedním ramenem), jsou uvedeny v tabulce níže. V těchto studiích byl 123 pacientům se SBS ve věku 18–82 let podáván glepaglutid v dávce 10 mg jednou týdně nebo dvakrát týdně po dobu až 4,5 roku.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti definovaných jako:
velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**	**Méně časté**
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita*	
Poruchy metabolismu a výživy	Retence (zadržování) tekutin/přetížení tekutinami*		
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Bolest břicha Břišní distenze Nauzea	Střevní stenóza a/nebo obstrukce* Pankreatitida Kolorektální polyp Žaludeční polypy Zácpa	Duodenální polyp
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystitida	Cholangitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce*		
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Komplikace gastrointestinální stomie*		

* viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita
Nežádoucí účinky, jako jsou hypersenzitivita, vyrážka v místě injekce, kopřivka v místě injekce a erytematózní vyrážka, byly v klinických studiích s glepaglutidem hlášeny u 9,8 % pacientů. Většina reakcí byla mírná, lokalizovaná a krátkodobá. Tři příhody mohly naznačovat generalizovanou hypersenzitivní reakci na glepaglutid, žádná však nesvědčila pro anafylaxi ani SCAR (závažná kožní nežádoucí reakce).

Retence (zadržování) tekutin/přetížení tekutinami
Nežádoucí účinky související s retencí tekutin nebo přetížením tekutinami se v klinických studiích vyskytly u 17,1 % pacientů. Tyto reakce zahrnovaly periferní edém, hypervolémii, retenci tekutin a generalizovaný edém.

Střevní stenóza a/nebo obstrukce
Nežádoucí účinky související se střevní stenózou a/nebo obstrukcí se vyskytly u 8,9 % pacientů. Tyto příhody zahrnovaly střevní obstrukci, střevní stenózu, obstrukci tenkého střeva a subileus.

Reakce v místě injekce
Reakce v místě injekce byly hlášeny u 61 % pacientů léčených glepaglutidem. Reakce zahrnovaly příznaky, jako jsou indurace v místě injekce, podlitina nebo hematom v místě injekce, erytém v místě injekce, bolest v místě injekce, parestezie v místě injekce, otok v místě injekce, vyrážka v místě injekce a/nebo pruritus v místě injekce. Reakce v místě injekce byly obecně mírné.

Komplikace stomie
Komplikace stomie byly hlášeny u 32,3 % pacientů se stomií léčených glepaglutidem. Přibližně ve 14 % případů vedly tyto komplikace k chirurgickému zákroku. Nejčastěji hlášenou komplikací stomie byl mírný až středně těžký edém/zvětšení vývodu stomie. Mezi další komplikace stomie patří erytém, krvácení, ulcerace, infekce, podráždění a bolest.

Imunogenita

Protilátky proti léčivu (ADA) byly zjištěny celkem u 88 % pacientů léčených glepaglutidem. Výskyt a titry ADA dosáhly maxima po 12–24 týdnech léčby a při pokračující léčbě glepaglutidem následoval klesající trend. Podobně bylo pozorováno, že ADA zkříženě reagující s lidským GLP-2, zjištěné u 26 % pacientů, v průběhu pokračující léčby glepaglutidem vymizely.

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný účinek ADA na farmakokinetiku, účinnost ani bezpečnost glepaglutidu během léčby trvající až 4,5 roku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Maximální dávka glepaglutidu zkoumaná během klinického vývoje byla 96 mg v jedné subkutánní dávce podané zdravým jedincům. Maximální dávka glepaglutidu u pacientů byla 20 mg denně podávaných subkutánní injekcí po dobu 14 dnů. Nebyly pozorovány žádné neočekávané systémové nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva. ATC kód: A16AX26

Mechanismus účinku

Glepaglutid je dlouhodobě působící analog GLP-2. Glepaglutid se skládá z 39 aminokyselin. Při subkutánním podání vytváří glepaglutid v podkožní tkáni depot, ze kterého se uvolňuje glepaglutid a jeho dva hlavní metabolity (oba farmakologicky aktivní agonisté GLP-2).

GLP-2 je peptid secernovaný L-buňkami, které se nacházejí převážně v distálním ileu a tlustém střevě. GLP-2 má intestinotrofní vlastnosti a je známo, že zvyšuje střevní a portální průtok krve a inhibuje sekreci žaludeční kyseliny a střevní motilitu. V neklinických studiích bylo prokázáno, že glepaglutid podporuje růst, což vede k zesílení sliznice a prodloužení střeva.
V klinické studii fáze 2 u pacientů se SBS vedl glepaglutid ke zvětšení výšky střevního epitelu a prohloubení krypt.

Farmakodynamické účinky

Ve funkčních testech *in vitro* je glepaglutid agonistou receptoru GLP-2 s vysokou afinitou a s receptorovou aktivitou v pikomolárním rozmezí. Agonistická aktivita glepaglutidu je podpořena údaji *in vivo* prokazujícími významné zvýšení hmotnosti a délky tenkého střeva u různých druhů zvířat a při různých dávkovacích režimech.

Na základě mechanismu účinku s trofickými účinky na střevní sliznici se zdá, že existuje riziko podpory neoplazie tenkého střeva a/nebo tlustého střeva (viz bod 4.4).

Střevní absorpce
Schopnost glepaglutidu zlepšovat střevní absorpci byla studována u 18 dospělých pacientů se SBS (13 se střevním selháním a 5 se střevní insuficiencí) při denních dávkách 0,1 mg, 1 mg, 10 mg (n = 12 na skupinu s danou dávkou) v 21denní, zkřížené, dvojitě zaslepené studii provedené v jednom centru, která byla zaměřená na zjištění rozmezí dávek.

Ve druhé studii (EASE-4) byl účinek glepaglutidu na střevní absorpci hodnocen po 24 týdnech podávání glepaglutidu v dávce 10 mg jednou týdně u 10 pacientů se SBS (8 s intestinálním selháním a 2 s intestinální insuficiencí).

Obě studie prokázaly klinicky významné zvýšení absorpční kapacity střeva (včetně čisté absorpce tekutin *(wet weigth absorption)* , energie a elektrolytů) při dávkách 1 mg jednou denně (OD), 10 mg OD a 10 mg jednou týdně (OW). Ve studii EASE-4 byla u čisté absorpce tekutin průměrná změna (směrodatná odchylka [SD]) od výchozí hodnoty do 24. týdne 398,4 (581,6) g/den a u absorpce energie 1 037,7 (1 182,2) kJ/den. Parametry absorpční kapacity střeva se v obou studiích zvýšily podobným způsobem.

Střevní epitel
Ve studii EASE-1 byly měřeny plazmatické hladiny citrulinu, který je biomarkerem aktivace receptoru GLP-2 a masy enterocytů. Po 24 týdnech léčby bylo u skupin s různými dávkami glepaglutidu ve srovnání s placebem pozorováno zvýšení plazmatických hladin citrulinu oproti výchozí hodnotě, a toto zvýšení bylo závislé na dávce.

Srdeční elektrofyziologie
Při dávce 10krát vyšší, než doporučená dávka, glepaglutid neprodloužil QT interval v klinicky významné míře.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie EASE-1
Účinnost a bezpečnost glepaglutidu podávaného v dávce 10 mg dvakrát týdně (TW) nebo jednou týdně (OW) byly hodnoceny ve 24týdenní, dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované studii se třemi rameny (studie EASE-1) u 106 pacientů se SBS (randomizovaných v poměru 1:1:1), kteří byli závislí na parenterální podpoře (PS; *parenteral support*), byli na ní stabilní a vyžadovali ji nejméně 3 dny v týdnu.

Průměrný věk populace pacientů byl 55 let (rozmezí 20 až 82 let), 25 pacientů bylo starších 65 let, 4 pacienti byli starší 75 let a 53,8 % tvořily ženy. Stomii mělo 55 % (58/106) pacientů. Objem PS se v průběhu času obecně snižoval ve všech třech léčebných skupinách a vykazoval výrazný vztah mezi dávkou a odpovědí, přičemž při častějším podávání glepaglutidu bylo dosaženo většího snížení. Při podávání glepaglutidu v dávce 10 mg dvakrát týdně došlo po 24 týdnech ve srovnání s placebem ke statisticky významnému snížení objemu PS oproti výchozí hodnotě (tabulka 2 a obrázek 1).

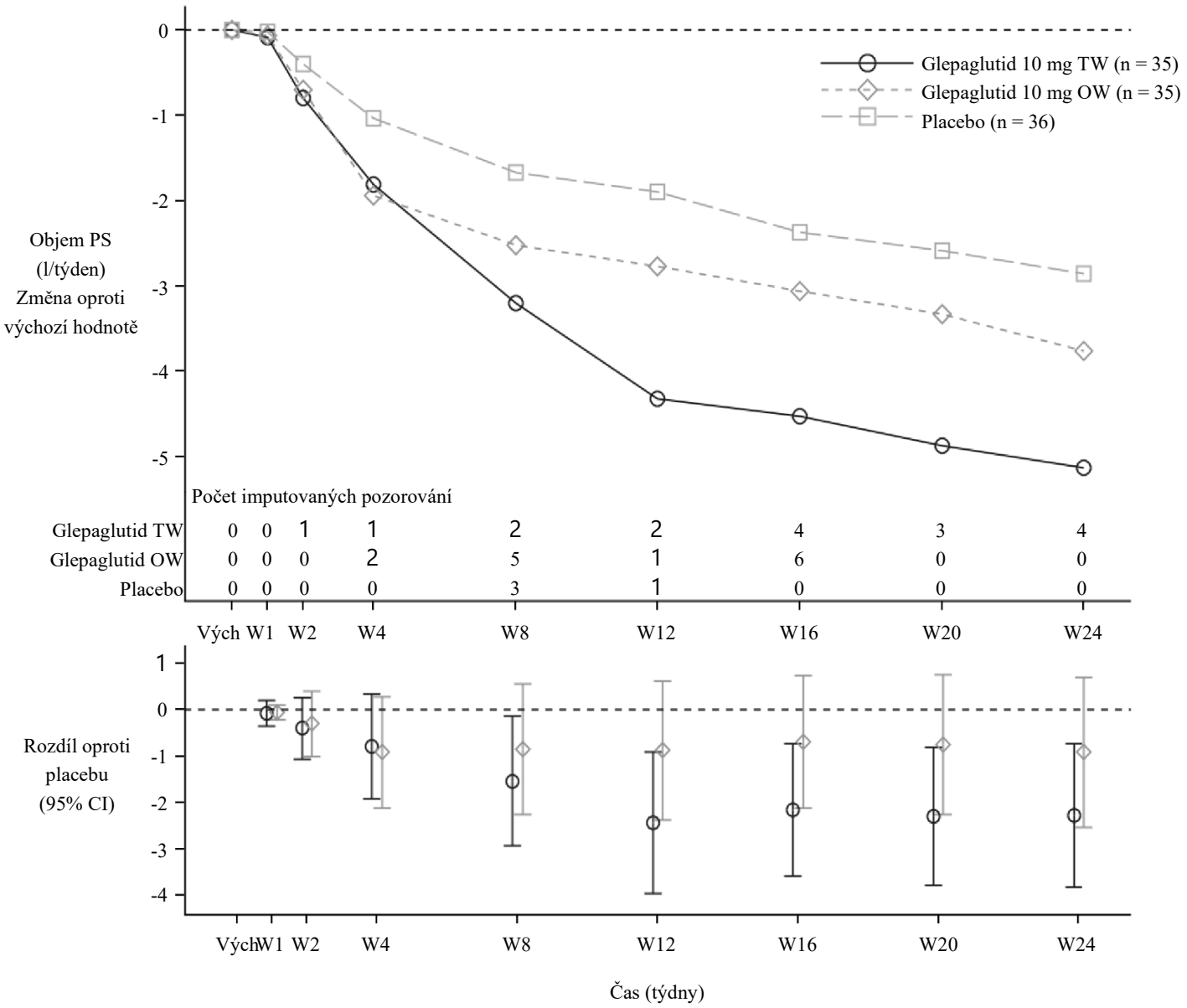
Ve 24. týdnu byla PS zcela ukončena celkem u 9 pacientů, z toho u 5 pacientů (14 %) ve skupině TW a u 4 pacientů (11 %) ve skupině OW, zatímco ve skupině s placebem nebyla ukončena u žádného pacienta.

Dávkování glepaglutidu 10 mg jednou týdně není doporučeným dávkováním.

Tabulka 2: Výsledky studie EASE-1 ve 24. týdnu

Cílový parametr	**Glepaglutid TW (n = 35)**	**Placebo (n = 36)**	**Rozdíl TW–placebo [95% CI] p-hodnota**
Změna v objemu PS (l/týden)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p = 0,0039
Pacienti se snížením týdenního objemu PS o nejméně 20 % (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p = 0,0243
Pacienti se snížením PS o více než 1 den (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p = 0,0043

***** NS: Statisticky nevýznamné



Zkratky: TW: dvakrát týdně; OW: jednou týdně; n: počet pacientů v souboru pro úplnou analýzu; CR: copy-reference; MI: vícenásobná imputace; PS: parenterální podpora.
Poznámky: Model MMRM zahrnuje jako faktory léčebnou skupinu, návštěvu, stratifikační faktor a interakci mezi léčbou a návštěvou; výchozí objem PS (l/týden) je zahrnut jako kovariáta. Odhad rozptylu je založen na nestrukturované kovarianční matici v rámci léčebné skupiny. Stratifikační faktor: požadovaný týdenní objem PS < 12 l/týden.

Obrázek 1 Studie EASE-1 – změna objemu parenterální podpory (l/týden) oproti výchozí hodnotě podle návštěvy, estimand podle léčebné strategie, primární statistická analýza (MI CR)

Studie EASE-2
Dlouhodobá klinická bezpečnost a účinnost jsou hodnoceny u 114 pacientů se SBS (96 pacientů, kteří dokončili studii EASE-1, a 18 dosud neléčených pacientů randomizovaných přímo do studie EASE-2).

Výsledky studie EASE-1 byly potvrzeny změnou ve snížení objemu PS oproti výchozí hodnotě o –5,4 l/týden při podávání glepaglutidu v dávce 10 mg dvakrát týdně v 6. měsíci. Tato snížení přetrvávala až 2 roky; u 28 pacientů, kteří dokončili 2 roky léčby glepaglutidem v dávce 10 mg dvakrát týdně, činilo průměrné snížení objemu PS 6,4 l/týden.

Snížení PS o ≥ 1 den/týden bylo pozorováno u 61,7 % pacientů léčených glepaglutidem v dávce 10 mg dvakrát týdně po dobu 6 měsíců, u 60,0 % po 12 měsících a u 67,9 % po 24 měsících.

Snížení týdenního objemu PS oproti výchozí hodnotě nejméně o 20 % bylo ve skupině léčené glepaglutidem v dávce 10 mg dvakrát týdně zjištěno u 74,5 % pacientů po 6 měsících, u 85,7 % po 12 měsících a u 92,9 % po 24 měsících.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Zeydovio u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě syndromu krátkého střeva (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánní injekci glepaglutidu se doba do dosažení maximální expozice pohybovala v rozmezí 4–36 h při podávání jednou týdně a 4–24 h při podávání dvakrát týdně. Ustáleného stavu je dosaženo po 2–3 týdnech léčby glepaglutidem.

Maximální expozice u pacientů se SBS po dlouhodobé léčbě glepaglutidem v dávce 10 mg dvakrát týdně po dobu až 4,5 roku činila 4 731 pmol/l (geometrický průměr C_{max} s rozmezím [1 755; 13 510]), zatímco maximální dávka 96 mg glepaglutidu podaná zdravému jedinci jako jednorázová dávka vedla k maximální expozici 73 677 pmol/l (geometrický průměr C_{max} s rozmezím: [42 934; 155 908]). Vyšší dávky ani vyšší expozice nebyly hodnoceny.

Glepaglutid je ve velké míře metabolizován v subkutánním depotu, což má po subkutánní injekci za následek nízkou (0,5%) absolutní biologickou dostupnost mateřské látky. Z depotu se uvolňuje významné množství aktivních metabolitů M1 a M2. Po dosažení ustáleného stavu je při dávkování dvakrát týdně týdenní kumulativní expozice ($AUC_{0–168h}$) 1,8násobně vyšší u metabolitu M1 a 21násobně vyšší u metabolitu M2 ve srovnání s expozicí mateřské látce. To vede k podstatně vyšší farmakologicky relevantní biologické dostupnosti glepaglutidu ve srovnání s absolutní biologickou dostupností mateřské látky.

Poměr akumulace celkového glepaglutidu je při dávkování dvakrát týdně přibližně 1,7. Protilátky proti glepaglutidu mají na tento poměr zanedbatelný vliv.

Distribuce

Po intravenózní injekci je distribuční objem mateřské látky v rovnovážném stavu (V_{SS}) 14,0 l. Podobně nízké distribuční objemy byly pozorovány po intravenózních injekcích mateřské látky, M1 a M2 , což svědčí o distribuci do extracelulárního prostoru (na základě údajů u zvířat).

Biotransformace

Po subkutánní injekci glepaglutidu vznikají aktivní metabolity proteolytickou degradací na karboxylovém konci. Celkový glepaglutid zahrnuje mateřskou látku a metabolity M1 a M2. Všechny metabolity jsou *in vitro* silnými agonisty GLP-2.

Glepaglutid, M1 a M2 jsou dále katabolickými cestami metabolizovány na malé peptidy a ty jsou následně metabolizovány na volné aminokyseliny.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace je proteolytický metabolismus.

Odhadovaný efektivní poločas glepaglutidu při subkutánním podávání 10 mg v režimu dvakrát týdně pacientům se SBS je přibližně 70 hodin.

Po intravenózním podání zdravým jedincům činila clearance mateřské látky glepaglutidu 5,72 l/h.

Linearita/nelinearita

U zdravých účastníků se celková expozice (AUC) glepaglutidu zvyšovala úměrně dávce po jednorázových dávkách až do 24 mg a v ustáleném stavu při podávání jednou týdně v rozmezí dávek 5 až 10 mg.

Farmakokinetika u subpopulací

Na základě pozorovaných údajů a populační farmakokinetické (PK) analýzy nemají věk (hodnocené rozmezí 18–82 let), pohlaví, tělesná hmotnost (hodnocené rozmezí 42,4–107 kg), rasa ani porucha funkce ledvin (lehká, středně těžká nebo těžká) klinicky významný vliv na farmakokinetiku.

Porucha funkce ledvin

Ve studii fáze 1 byl hodnocen vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku glepaglutidu po subkutánním podání dávky 10 mg glepaglutidu. Těžká porucha funkce ledvin/konečné stadium onemocnění ledvin neměly klinicky významný vliv na farmakokinetiku glepaglutidu. Viz bod 4.2.

Porucha funkce jater

Na základě populační PK analýzy nedochází u pacientů s lehkou poruchou funkce jater ke klinicky významné změně farmakokinetiky glepaglutidu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené údaje. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Viz bod 4.2.

Lékové interakce

Studie *in vitro* neprokázaly potenciál glepaglutidu inhibovat ani indukovat enzymy CYP450, ani potenciál inhibovat lidské transportní proteiny léčiv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie karcinogenity byly provedeny u potkanů a myší. U myší glepaglutid neindukoval neoplastický růst v zažívacím traktu. U potkanů byly v duodenu pozorovány adenom a adenokarcinom již při nejnižší dávce 0,2 mg/kg/den, která odpovídala nejméně 4násobku expozice u člověka.

Fibrosarkomy byly zjištěny v místech injekce při všech úrovních dávek u samců potkanů a myší a jsou považovány za reakci na chronické dráždění a zánět tkáně u hlodavců. Tyto nádory nebyly pozorovány u samic a jejich význam pro člověka je pravděpodobně omezený.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Mannitol
Arginin (k úpravě pH)

Kyselina octová (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
Chraňte před mrazem. Uchovávejte mimo dosah chladicího prvku.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml roztoku ve skleněné předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s připojenou jehlou z nerezové oceli o velikosti 29 G, pevným krytem jehly (polypropylen) a pryžovým pístem (brombutyl).

Předplněná injekční stříkačka je zabudována do jednorázového předplněného pera vyrobeného z polykarbonátu (PC), polyoxymethylenu (POM) a akrylonitrilbutadienstyrenu (ABS).

Velikost balení: 1 předplněné pero.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení s přípravkem

Jednodávkové předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.

Předplněné pero je určeno pouze pro jednu osobu.

Přípravek Zeydovio se nemá používat, pokud roztok není čirý, bezbarvý a bez viditelných částic.

Přípravek Zeydovio se nemá používat, pokud byl zmrazen.

Je třeba pečlivě dodržovat „Návod k použití“ léčivého přípravku uvedený na konci příbalové informace.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2075/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání (PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83//ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zeydovio 10 mg injekční roztok v předplněném peru
glepaglutid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 10 mg glepaglutidu (ve formě glepaglutid-acetátu) v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, mannitol, arginin, kyselina octová, voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
1 předplněné pero

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem. Uchovávejte mimo dosah chladicího prvku.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2075/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zeydovio

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK – PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zeydovio 10 mg injekce
glepaglutid
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

Zealand Pharma A/S

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Zeydovio 10 mg injekční roztok v předplněném peru
glepaglutid

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento léčivý přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento léčivý přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zeydovio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zeydovio používat
3. Jak se přípravek Zeydovio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zeydovio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zeydovio a k čemu se používá

Přípravek Zeydovio obsahuje léčivou látku glepaglutid. Používá se k léčbě dospělých se syndromem krátkého střeva (SBS). SBS je stav, ke kterému dochází, když člověk v důsledku operace nebo onemocnění přijde o významnou část tenkého střeva. Protože tenké střevo zajišťuje vstřebávání živin, tekutin a vitaminů z potravy, při jeho zkrácení tělo nedokáže vstřebat dostatečné množství látek, které potřebuje.

Léčivá látka přípravku Zeydovio, glepaglutid, je navržena tak, aby napodobovala účinek hormonu v těle známého jako glukagonu podobný peptid 2 (GLP-2), který pomáhá udržovat zdraví střev. To pomáhá střevům vstřebávat živiny a tekutiny z jídla a nápojů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zeydovio používat

Nepoužívejte přípravek Zeydovio
- jestliže jste alergický(á) na glepaglutid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte nádorové onemocnění nebo je u Vás podezření na nádorové onemocnění.
- jestliže jste v posledních 5 letech měl(a) nádorové onemocnění zažívacího traktu (soustavy orgánů, která tráví potravu, vstřebává živiny a odstraňuje odpadní látky z těla). Patří sem nádorová onemocnění postihující játra, žlučník, žlučové cesty nebo slinivku břišní.

Pokud se na Vás vztahuje kterákoli z výše uvedených možností, přípravek Zeydovio nepoužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před použitím přípravku Zeydovio se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Zeydovio se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou,

- jestliže máte významně sníženou funkci jater,
- jestliže máte onemocnění postihující srdce nebo krevní cévy (kardiovaskulární onemocnění), jako je vysoký krevní tlak (hypertenze) nebo oslabené srdce (srdeční nedostatečnost). Mezi známky těchto onemocnění mohou patřit náhlé zvýšení tělesné hmotnosti, otok obličeje nebo kotníků a dušnost (dyspnoe).

Pokud se na Vás vztahuje cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), poraďte se před použitím přípravku Zeydovio se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Lékař tyto faktory při předepisování tohoto přípravku zohlední.

Lékařská vyšetření před léčbou přípravkem Zeydovio a během ní

Na vnitřním povrchu žaludku, tenkého střeva a tlustého střeva mohou růst polypy. Jejich přítomnost se zjišťuje endoskopickým vyšetřením žaludku a střev, při kterém lékař ověří, zda se u Vás nějaké polypy vyskytují.

Před zahájením léčby přípravkem Zeydovio Vám lékař vyšetří žaludek, tenké střevo a tlusté střevo, aby zjistil, zda se v nich nenacházejí polypy. Pokud budou nalezeny polypy, budou odstraněny.

Doporučuje se, aby lékař tato vyšetření prováděl jednou ročně během prvních dvou let po zahájení léčby přípravkem Zeydovio, a poté minimálně v pětiletých intervalech.

Pokud se v polypu zjistí nádorové onemocnění, lékař Vás požádá, abyste léčivý přípravek přestal(a) používat.

Zúžení a/nebo neprůchodnost střeva: Při léčbě glepaglutidem bylo hlášeno zúžení a/nebo neprůchodnost střev. Pokud se u Vás vyvine zúžení nebo neprůchodnost střeva, lékař Vás požádá, abyste přípravek Zeydovio na určitou dobu přestal(a) používat. Po odeznění tohoto problému můžete léčivý přípravek začít znovu používat, pokud to lékař bude považovat za vhodné. Pokud se zúžení nebo neprůchodnost střeva opakují, lékař bude muset zvážit, zda máte v léčbě přípravkem Zeydovio pokračovat.

Onemocnění žlučníku a žlučových cest: U pacientů užívajících přípravky ze stejné skupiny jako Zeydovio byly hlášeny zánět žlučníku, zánět žlučových cest a žlučové kameny. Lékař u Vás bude sledovat funkci jater a žlučníku. Pokud budou zjištěny znepokojivé změny, může lékař zajistit zobrazovací vyšetření žlučníku a/nebo žlučových cest a zváží, zda máte v léčbě přípravkem Zeydovio pokračovat.

Zánět slinivky břišní (pankreatitida): U pacientů léčených přípravkem Zeydovio byly hlášeny případy zánětu slinivky břišní (pankreatitidy). Pokud se u Vás zánět slinivky břišní rozvine, lékař rozhodne, jestli máte v léčbě přípravkem Zeydovio pokračovat.

Tělesné tekutiny a elektrolyty

Lékař bude sledovat množství tekutin a elektrolytů ve těle, zejména při zahájení nebo ukončení léčby přípravkem Zeydovio. Je to proto, že nerovnováha může způsobit přetížení tekutinami (kdy má tělo více tekutin, než dokáže zvládnout) nebo dehydrataci (kdy tělo nemá dostatek tekutin).

Pokud máte onemocnění srdce (například srdeční selhání nebo vysoký krevní tlak), bude Vás lékař sledovat, zda se u Vás neobjeví známky hromadění tekutin v těle. Pokud zaznamenáte náhlé zvýšení tělesné hmotnosti, otok obličeje nebo kotníků a/nebo potíže s dýcháním, okamžitě kontaktujte svého lékaře. Pokud se hromadění tekutin stane problémem, může být u Vás nutné upravit podávání nitrožilních infuzí (intravenózní podporu).

Vaše nitrožilní infuze (intravenózní podpora) má být snižována postupně a nesmí být ukončena náhle, protože by to mohlo zvýšit riziko dehydratace. Dehydratace může vést k akutním problémům s ledvinami. Pokud zaznamenáte příznaky dehydratace, mezi které patří pocit velké žízně, točení hlavy nebo závrať, sucho v ústech nebo méně časté močení či vylučování tmavší moči než obvykle, kontaktujte svého lékaře. Úprava Vaší nitrožilní infuze může být nezbytná.

Další kontroly

Lékař u Vás bude věnovat zvláštní pozornost sledování
- funkce střeva,
- známek, které mohou ukazovat na problémy s játry, žlučníkem, žlučovými cestami a slinivkou břišní.

Pokud lékař zjistí významné změny, mohou být nutná další vyšetření, aby bylo možné rozhodnout, zda máte v léčbě přípravkem Zeydovio pokračovat.

Děti a dospívající
Přípravek Zeydovio se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože u této věkové skupiny nebyl hodnocen.

Další léčivé přípravky a Zeydovio
Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Zeydovio může zvýšit vstřebávání jiných léčivých přípravků ze střeva, zejména těch, u nichž je malý rozdíl mezi bezpečnou a škodlivou dávkou. Lékař možná bude muset upravit dávku jiných léčivých přípravků.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, používání přípravku Zeydovio se nedoporučuje.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Zeydovio nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Zeydovio používá

Vždy používejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Vaši léčbu zahájí lékař, který má zkušenosti s léčbou syndromu krátkého střeva.

Doporučená dávka přípravku Zeydovio je 10 mg podávaných dvakrát týdně s odstupem 3–4 dnů mezi dávkami.

Přípravek Zeydovio je dostupný jako jednodávkové předplněné pero.

- Podejte si dávku 10 mg přípravku Zeydovio injekcí pod kůži (subkutánní injekcí) do oblasti břicha nebo do stehna.
- Přípravek Zeydovio nepodávejte injekčně do žíly ani do svalu.
- Při každém použití přípravku Zeydovio zvolte jiné místo vpichu než při předchozí injekci.
- Pero nesdílejte s jinými osobami.

Před použitím předplněného pera si přečtěte „Návod k použití“ uvedený na konci této příbalové informace a pečlivě jej dodržujte.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Zeydovio, než jste měl(a)
Jestliže jste si podal(a) více přípravku Zeydovio, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Zeydovio
Jestliže vynecháte dávku, aplikujte si ji, jakmile si vzpomenete. Další dávku si aplikujte podle původního plánu. Neaplikujte si 2 dávky ve stejný den.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Zeydovio
Používejte tento léčivý přípravek tak dlouho, jak Vám předepsal lékař. Nepřestávejte tento léčivý přípravek používat bez porady s lékařem, protože náhlé ukončení léčby může způsobit změny rovnováhy tekutin v těle.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento léčivý přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky
Pokud si povšimnete kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- Alergické reakce (hypersenzitivita). Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost: náhlé potíže s dýcháním nebo dušnost; otok (obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla); pocit sevřeného hrdla nebo potíže s polykáním; závažná vyrážka, kopřivka nebo svědění, zejména pokud jsou rozsáhlé; závrať; mdloby nebo kolaps; rychlý nebo nepravidelný srdeční tep. Tyto příznaky mohou být život ohrožující a vyžadují okamžitou léčbu.
- Střevní stenóza a/nebo obstrukce (zúžení a/nebo neprůchodnost střeva). Pokud se u Vás objeví příznaky, jako je silná bolest břicha, zvracení, křeče, otok břicha nebo okolí stomie a zácpa, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost.
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida). Pokud se u Vás objeví silná bolest v horní části břicha, pocit na zvracení, zvracení, bolest zhoršující se po jídle a horečka, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost.
- Snížený odtok žluči ze žlučníku a/nebo zánět žlučníku (cholecystitida). Pokud se u Vás objeví příznaky, jako je zežloutnutí kůže a očního bělma, svědění, tmavě zbarvená moč a světlá stolice nebo bolest v pravé horní nebo střední části břicha, kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- Infekce nebo zánět žlučových cest (cholangitida). Pokud se u Vás objeví horečka a zimnice, bolest v pravé horní části břicha, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, tmavá moč a světlá nebo jílovitě zbarvená stolice, pocit na zvracení nebo zvracení, nebo pokud se cítíte velmi slabý(á) či celkově špatně, kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- Retence (zadržování) tekutin/přetížení tekutinami
- Zvracení
- Bolest břicha
- Nadmutí břicha (břišní distenze)

- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zarudnutí, bolest nebo otok v místě injekce
- Komplikace stomie (uměle vytvořeného vývodu pro odvádění odpadních látek), bolest stomie, otok stomie, zarudnutí a vřed stomie

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- Polypy (malé abnormální výrůstky) v tlustém střevě a konečníku (kolorektální)
- Polypy v žaludku (žaludeční)
- Zácpa

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- Polypy v první části tenkého střeva (duodenální)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zeydovio uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku předplněného pera za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce při 2 °C – 8 °C.
Chraňte před mrazem. Uchovávejte mimo dosah chladicího prvku.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud roztok není čirý, bezbarvý a bez viditelných částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Celé použité pero vyhoďte do nádoby na likvidaci ostrých předmětů.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zeydovio obsahuje
Léčivou látkou je glepaglutid (ve formě glepaglutid-acetátu). Jedno jednodávkové předplněné pero obsahuje 10 mg glepaglutidu (ve formě glepaglutid-acetátu) v 0,5 ml roztoku.
Další složky jsou: histidin, mannitol, arginin, kyselina octová a voda pro injekci.

Jak přípravek Zeydovio vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Zeydovio je čirý, bezbarvý roztok.

Jedna skleněná předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) obsahuje 0,5 ml roztoku a je opatřena připojenou jehlou z nerezové oceli o velikosti 29 G, pevným krytem jehly (polypropylen) a pryžovým pístem (brombutyl).

Předplněná injekční stříkačka je zabudována do jednorázového předplněného pera vyrobeného z polykarbonátu (PC), polyoxymethylenu (POM) a akrylonitrilbutadienstyrenu (ABS).

Velikost balení: 1 předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dánsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: https://www.ema.europa.eu.

NÁVOD K POUŽITÍ

Zeydovio 10 mg injekční roztok v předplněném peru
glepaglutid

Před použitím pera si přečtěte tento návod. Během podávání injekce postupujte pečlivě podle pokynů.

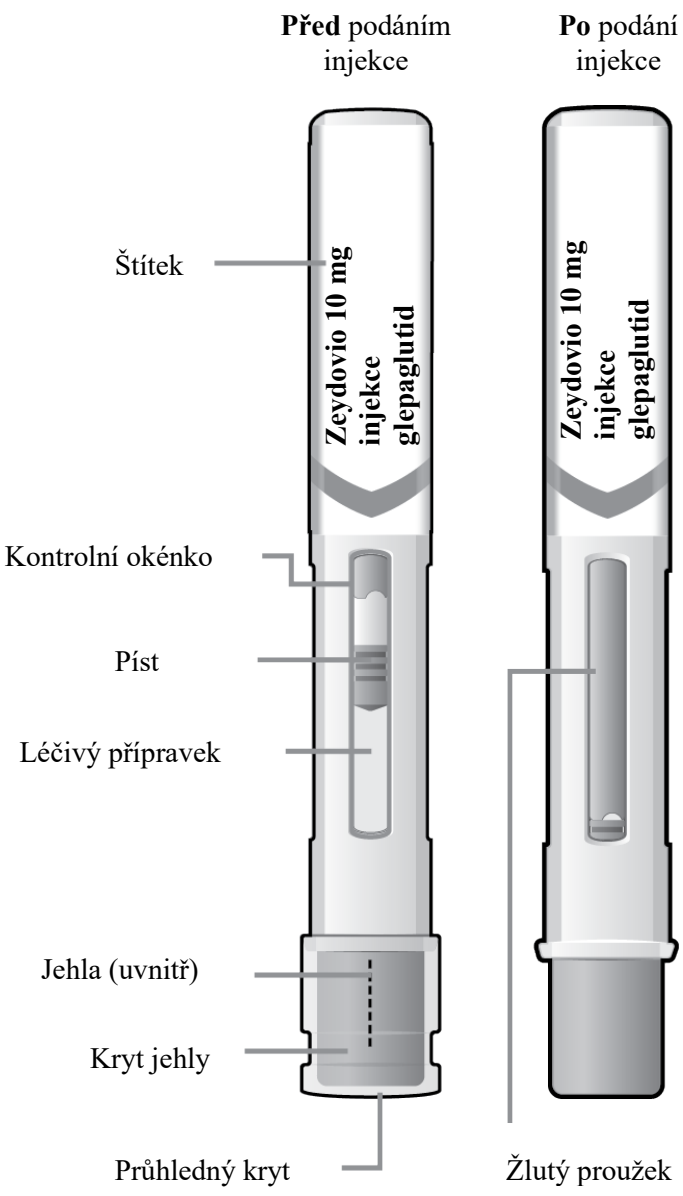
Jedno předplněné pero Zeydovio obsahuje 1 dávku 10 mg glepaglutidu, která se má podat injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Pero je určeno pouze k jednorázovému použití a nelze jej použít opakovaně.

Pero je opatřeno kontrolním okénkem, které umožňuje zkontrolovat léčivý přípravek a sledovat průběh podávání injekce.

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Části pera



Po podání injekce žlutý proužek vyplní kontrolní okénko. Kryt jehly se posune dolů přes jehlu a zajistí se.

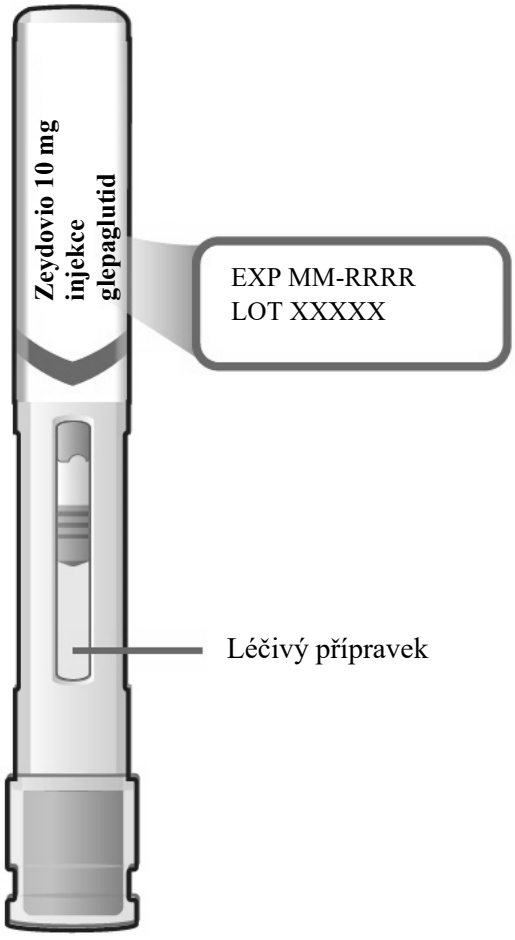
Důležité informace

- Pero **nepoužívejte** opakovaně.
- Pero **nikdy nesdílejte** s jinými osobami.
- Pero **nepoužívejte**, pokud:
  - průhledný kryt chybí nebo není bezpečně nasazen,
  - pero jeví známky poškození,
  - uplynula doba použitelnosti (EXP) (vytištěná na štítku a krabičce).
- Průhledný kryt **nesnímejte** dříve než těsně před podáním injekce.

Uchovávání

Viz bod 5 příbalové informace „Jak přípravek Zeydovio uchovávat“.

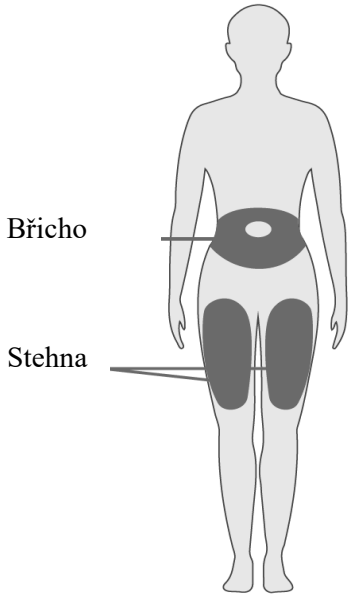
Uchovávejte pero mimo dohled a dosah dětí.

Příprava injekce	
1. Zkontrolujte pero Zkontrolujte pero a ujistěte se, že: ✓ název léčivého přípravku je správný, ✓ léčivý přípravek je čirý a NEOBSAHUJE částice (vzduchové bubliny jsou normální), ✓ NEUPLYNULA doba použitelnosti (EXP), ✓ nejsou patrné žádné známky poškození.	

2. Zvolte a očistěte místo vpichu

a. Zvolte místo vpichu na stehně nebo břiše (nejméně 5 cm od pupku). Zvolte jiné místo vpichu než při předchozí injekci.

Nepodávejte injekci do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá, ztvrdlá, zjizvená nebo kde se vyskytují strie. **Nepodávejte** injekci přes oděv.



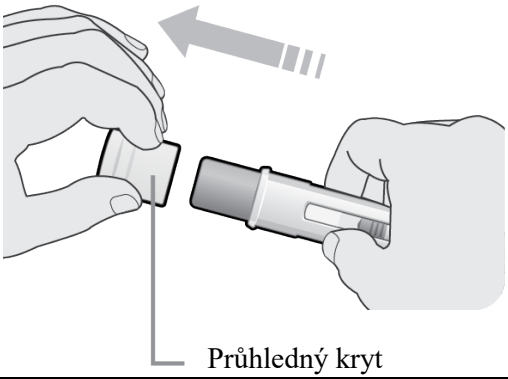
b. Odstraňte oděv zakrývající místo vpichu, aby byla kůže odkrytá.

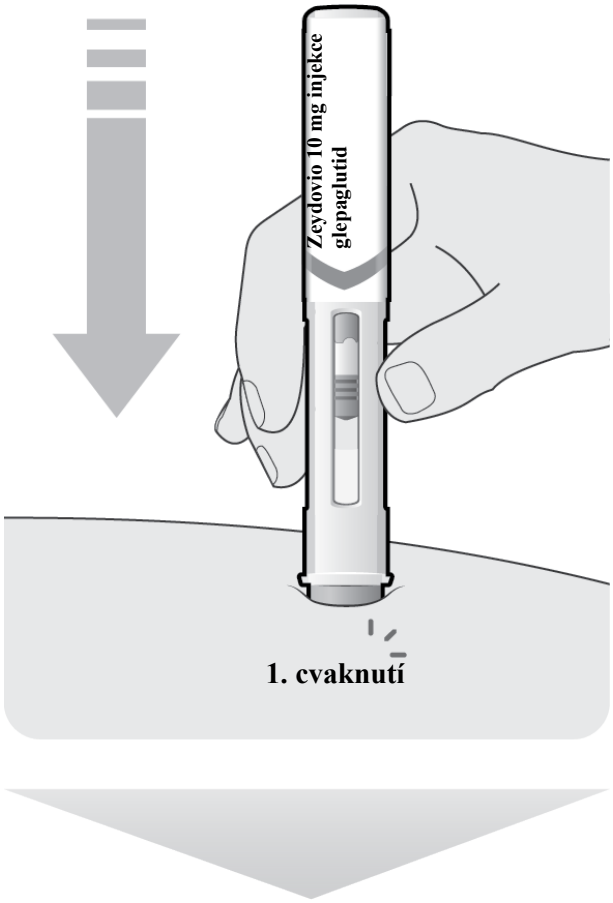
c. Očistěte místo vpichu podle pokynů lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

3. Sejměte průhledný kryt

Stáhněte průhledný kryt z pera přímým tahem. Po sejmutí kryt znovu nenasazujte.

Abyste zabránil(a) poranění jehlou, **nedotýkejte** se krytu jehly.

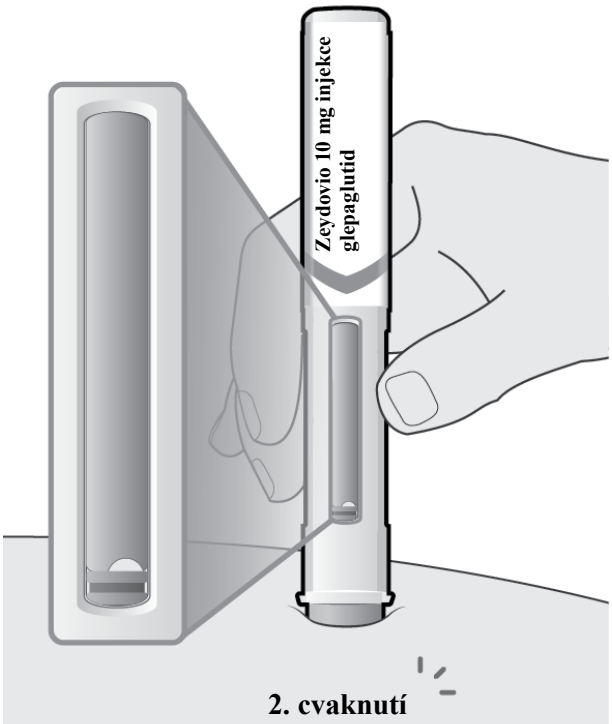


Podání injekce	
4. Aplikujte injekci (trvá to 5–10 sekund) a. Přitlačte pero kolmo k místu vpichu a držte jej pevně přitisknuté ke kůži, dokud kryt jehly již nebude vůbec vidět. Můžete zaslechnout cvaknutí.	 **1. cvaknutí**

b. Držte pero přitlačené ke kůži, dokud žlutý proužek nevyplní kontrolní okénko. Zkontrolujte, že se žlutý proužek přestal pohybovat.

Můžete zaslechnout druhé cvaknutí.

Během podávání injekce perem **nepohybujte,** neotáčejte jím ani neměňte jeho sklon.

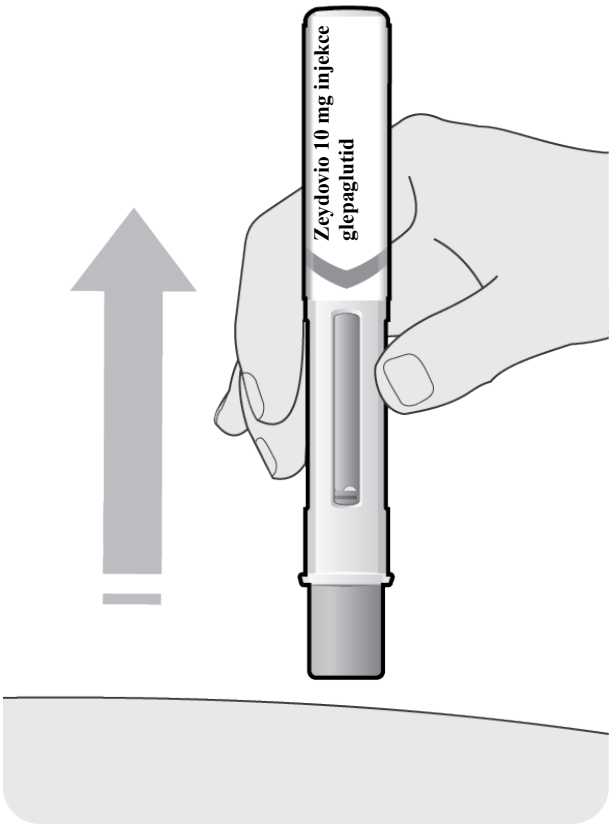


2. cvaknutí

c. Pomalu zvedněte pero rovným pohybem kolmo od kůže. Po zvednutí pera se kryt jehly posune dolů přes jehlu a zajistí se.

Pero **nesnímejte** z kůže**,** dokud nebude podána celá dávka.

Nepokoušejte se znovu nasadit průhledný kryt.



Likvidace použitého pera	
Další informace Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Celé použité pero vyhoďte do nádoby na likvidaci ostrých předmětů.	