BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeydovio 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 10 mg glepaglutid (som acetat) i 0,5 ml opløsning.

Se pkt. 6.1 for den fuldstændige liste over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske (injektion)

Klar, farveløs opløsning med en pH-værdi på 6,5-7,5 og en osmolalitet på 200-380 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zeydovio er indiceret til behandling af voksne med korttarmssyndrom (SBS). Patienterne skal være stabile efter en periode med tarmadaptation efter operation.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør påbegyndes under tilsyn af en læge med erfaring i behandling af SBS.

Behandling med Zeydovio bør ikke påbegyndes, før det med rimelighed kan antages, at patienten er stabil efter en periode med tarmadaptation, og før patientens parenterale væske- og ernæringsbehandling er optimeret. Derudover bør der inden behandlingsstart udføres en koloskopi af hele tyktarmen og en øvre gastrointestinal endoskopi (eller alternativ billeddiagnostik) med fjernelse af polypper efter behov (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis af glepaglutid er 10 mg, der indgives to gange om ugen.

Behandlingseffekten bør vurderes efter 6 måneder. Hvis der ikke er opnået en samlet forbedring efter disse 6 måneder, bør man overveje at skifte til en anden medicin eller helt afbryde behandling med GLP-2-analoger.

Fortsat behandling anbefales til patienter, som er blevet fravænnet parenteral ernæring.

Glemt dosis
Hvis en dosis glemmes, skal Zeydovio injiceres så hurtigt som muligt, og den næste dosis skal tages på den sædvanlige planlagte dag. Der må ikke tages to doser på samme dag.

Monitorering af behandlingen
Den kliniske vurdering bør tage højde for individuelle behandlingsmål og patientens præferencer. Effektivitet og sikkerhed hos alle patienter bør overvåges nøje og løbende i overensstemmelse med kliniske behandlingsretningslinjer. Patientens vægt og ernæringstilstand bør overvåges nøje under behandling med glepaglutid for at sikre passende ernæringsstøtte.

En opfølgnings-koloskopi samt øvre gastrointestinal endoskopi (eller alternativ billeddiagnostik) anbefales én gang årligt i de første 2 år efter behandlingsstart og derefter med intervaller på højst 5 år (se pkt. 4.4).

Seponering af behandling
Seponering af glepaglutid kan medføre ubalance i væske- og elektrolytniveauet. Det anbefales at overvåge væske- og elektrolytstatus hos patienter, der seponerer glepaglutid (se pkt. 4.4). Behandling med glepaglutid bør seponeres, hvis der ikke opnås en samlet forbedring af patientens tilstand.

Ældre patienter
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion). Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter med glepaglutid (se pkt. 5.2).

Tarminsufficiens
Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, der opnår enteral autonomi under behandling med glepaglutid. Der foreligger begrænsede kliniske data vedrørende opstart af glepaglutid hos patienter med SBS og tarminsufficiens.

Pædiatrisk population
Sikkerheden og effektiviteten af glepaglutid hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til subkutan anvendelse.

Zeydovio skal administreres to gange ugentligt som en subkutan injektion med et interval på 3-4 dage mellem doserne ved brug af den fyldte enkeltdosispen.

Zeydovio skal injiceres subkutant i abdomen eller låret ved brug af den fyldte pen. Det anbefales at skifte mellem injektionssteder inden for det valgte administrationsområde (lår eller abdomen).

Se pkt. 6.6 for oplysninger om håndtering før administration.

Se afsnittet ”Brugsanvisning” sidst i indlægssedlen for instruktioner i anvendelse af lægemidlet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv eller mistænkt malignitet.

Patienter med malignitet i anamnesen i mave-tarm-kanalen, herunder det hepatobiliære system og pancreas, inden for de seneste fem år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kolorektal neoplasi
Der bør udføres koloskopi med fjernelse af polypper ved behandlingsstart med glepaglutid. Det anbefales at udføre koloskopi én gang årligt i de første 2 år efter behandlingsstart og derefter med intervaller på højst 5 år. Der bør foretages en individuel vurdering af, om det er nødvendigt at øge hyppigheden af overvågningen, på baggrund af patientens karakteristika og komorbiditeter. Se også pkt. 5.1. Hvis der påvises en polyp, anbefales det at følge gældende retningslinjer for opfølgning af polypper. I tilfælde af malignitet skal behandling med glepaglutid seponeres (se pkt. 4.3).

Neoplasi i mavesæk og tyndtarm
Mave- og tyndtarmspolypper er blevet rapporteret i kliniske forsøg med glucagon-lignende peptid-2 (GLP-2)-analoger (se pkt. 4.8). Derfor anbefales øvre gastrointestinal endoskopi eller anden billeddiagnostik ved behandlingsstart med glepaglutid; én gang årligt i de første 2 behandlingsår og derefter med intervaller på højst 5 år. Hvis der påvises en polyp, bør den fjernes. I tilfælde af gastrointestinal malignitet skal behandling med glepaglutid seponeres (se pkt. 4.3).

Tarmstenose og/eller obstruktion
Tarmstenose og/eller obstruktion er blevet rapporteret i kliniske forsøg med glepaglutid (se pkt. 4.8). Hos patienter, der udvikler tarmstenose og/eller obstruktion, anbefales midlertidig seponering af glepaglutid. Behandling med glepaglutid kan genoptages, når den obstruktive tilstand er ophørt, hvis det er klinisk indiceret. Ved recidiverende tarmstenose og/eller stomaobstruktion bør behovet for fortsat behandling med glepaglutid revurderes.

Galdeblære- og galdevejssygdom
Cholecystitis, cholangitis (se pkt. 4.8) og cholelithiasis er blevet rapporteret i kliniske forsøg med GLP-2-analoger. Det anbefales at overvåge lever- og galdeblærefunktionen. Hvis der ses klinisk betydningsfulde ændringer, anbefales yderligere undersøgelser, herunder billeddiagnostik af galdeblæren og/eller galdevejene, og behovet for fortsat behandling med glepaglutid bør revurderes.

Pancreassygdom
Pancreatitis er blevet rapporteret i kliniske forsøg med glepaglutid (se pkt. 4.8). I tilfælde af pancreatitis bør behovet for fortsat behandling revurderes.

Væske- og elektrolytubalance
For at undgå væskeoverbelastning eller dehydrering er omhyggelig justering af den parenterale støttebehandling nødvendig hos patienter, der behandles med glepaglutid. Elektrolytbalancen og væskestatus bør overvåges nøje under hele behandlingen, især ved behandlingsstart og efter seponering af behandlingen.

Væskeoverbelastning er blevet rapporteret i kliniske forsøg med glepaglutid (se pkt. 4.8). Patienter, især patienter med kardiovaskulær sygdom (såsom hjertesvigt og hypertension), bør overvåges for væskeoverbelastning og rådes til at kontakte deres læge i tilfælde af pludselig vægtøgning, hævelse i ansigtet, hævede ankler og/eller dyspnø. Hvis der opstår klinisk relevant væskeoverbelastning, bør den parenterale støttebehandling justeres.

Dehydrering
Patienter med SBS er disponeret for dehydrering, som kan medføre akut nyresvigt. Hos patienter, der får glepaglutid, bør den parenterale støttebehandling reduceres forsigtigt og må ikke seponeres brat. Patientens væskestatus bør vurderes efter reduktion af den parenterale støttebehandling, og der bør foretages tilsvarende justering efter behov.

Seponering af behandling
Seponering af behandling med glepaglutid kan medføre ubalance i væske- og elektrolytniveauet. Det anbefales at overvåge væske- og elektrolytstatus hos patienter, der seponerer behandling med glepaglutid.

Samtidig anvendte lægemidler
Patienter, der samtidig får ordineret orale lægemidler, der kræver dosistilpasning, eller som har et snævert terapeutisk indeks, bør overvåges nøje på grund af en potentiel øget absorption (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke blevet udført kliniske interaktionsforsøg.

På baggrund af glepaglutids farmakodynamiske virkning er der potentiale for øget absorption af samtidigt oralt administrerede lægemidler. Det anbefales at øge den kliniske og/eller laboratoriemæssige monitorering af lægemidler, som har et snævert terapeutisk indeks eller kræver klinisk monitorering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra gravide kvinders anvendelse af glepaglutid.

Dyreforsøg indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør anvendelse af glepaglutid under graviditet undgås.

Amning

Det vides ikke, om glepaglutid/metabolitter udskilles i human mælk.

Glepaglutid eller dets metabolitter blev ikke påvist i blodet hos 4 dage gamle rotteunger af hunrotter, der blev doseret med glepaglutid.

Som en sikkerhedsforanstaltning bør anvendelse af Zeydovio under amning undgås.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om glepaglutids virkning på fertiliteten hos mennesker. Dyredata indikerer ingen nedsættelse af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zeydovio påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var i faldende rækkefølge reaktioner på injektionsstedet (61 %), komplikationer ved gastrointestinal stoma (32,3 %, baseret på patienter med stomi), abdominalsmerter (30,9 %), kvalme (22 %), væskeretention/væskeoverbelastning (17,1 %), opkastning (14,6 %) og abdominal udspiling (12,2 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger forbundet med glepaglutid, som er observeret i tre kliniske fase 3-forsøg (to placebokontrollerede forsøger med parallelle grupper og ét åbent, enkeltarmet forsøg), er anført i tabellen nedenfor. I disse forsøg blev 123 patienter med SBS i alderen 18-82 år eksponeret for glepaglutid 10 mg én gang ugentligt eller to gange ugentligt i op til 4,5 år.

Bivirkningerne er anført nedenfor efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighedskategori, defineret som:
Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	**Meget almindelig**	**Almindelig**	**Ikke almindelig**
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhed*	
Stofskifte- og ernæringsforstyrrelser	Væskeretention/væskeoverbelastning*		
Mave-tarmlidelser	Opkastning Abdominalsmerter Abdominal udspiling Kvalme	Tarmstenose og/eller obstruktion* Pancreatitis Kolorektal polyp Polypper i mavesækken Forstoppelse	Polyp i duodenum
Lever- og galdevejssygdomme		Cholecystitis	Cholangitis
Generelle bivirkninger og reaktioner på indgivelsesstedet	Reaktioner på injektionsstedet*		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer ved gastrointestinal stoma*		

* se nedenstående afsnit ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed
Bivirkninger såsom overfølsomhed, udslæt på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet og erytematøst udslæt er blevet rapporteret hos 9,8 % af patienterne i kliniske forsøg med glepaglutid. De fleste reaktioner var milde, lokaliserede og af kort varighed. Tre hændelser tydede muligvis på en generaliseret overfølsomhedsreaktion over for glepaglutid, men ingen viste tegn på anafylaksi eller SCAR (alvorlige kutane bivirkninger).

Væskeretention/væskeoverbelastning
Bivirkninger relateret til væskeretention eller væskeoverbelastning forekom hos 17,1 % af patienterne i de kliniske forsøg. Disse reaktioner omfattede perifert ødem, hypervolæmi, væskeretention og generaliseret ødem.

Tarmstenose og/eller obstruktion
Bivirkninger relateret til tarmstenose og/eller obstruktion forekom hos 8,9 % af patienterne. Hændelserne omfattede tarmobstruktion, tarmstenose, tyndtarmsobstruktion og subileus.

Reaktioner på injektionsstedet
Reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret hos 61 % af patienterne, der fik glepaglutid. Reaktionerne omfattede symptomer såsom induration på injektionsstedet, blå mærker eller hæmatom på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, paræstesi på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet og pruritus på injektionsstedet. Reaktionerne på injektionsstedet var generelt milde.

Stomikomplikationer
Stomikomplikationer blev rapporteret hos 32,3 % af de glepaglutid-behandlede patienter med stomi. I ca. 14 % af tilfældene medførte dette kirurgisk indgreb. De hyppigst rapporterede komplikationer på stomastedet var let til moderat ødem/forstørrelse af stomapapillen. Andre komplikationer på stomastedet omfattede erytem, blødning, ulceration, infektion, irritation og smerter.

Immunogenicitet

Antistoffer mod lægemidlet (ADA) blev påvist hos i alt 88 % af de patienter, der blev behandlet med glepaglutid. ADA (forekomst og titre) toppede efter 12-24 ugers behandling og udviste derefter en faldende tendens ved fortsat behandling med glepaglutid. Tilsvarende blev ADA med krydsreaktivitet over for humant GLP-2, som blev fundet hos 26 % af patienterne, observeret at forsvinde over tid ved fortsat behandling med glepaglutid.

Der blev ikke identificeret nogen klinisk signifikant effekt af ADA på glepaglutids farmakokinetik, effekt eller sikkerhed i løbet af en behandlingsvarighed på op til 4,5 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den højeste dosis glepaglutid, der blev undersøgt under den kliniske udvikling, var 96 mg som en enkelt subkutan dosis administreret til raske forsøgspersoner. Den højeste dosis glepaglutid hos patienter var 20 mg dagligt injiceret subkutant i 14 dage. Der blev ikke observeret uventede systemiske bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, diverse midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX26

Virkningsmekanisme

Glepaglutid er en langtidsvirkende analog af GLP-2. Glepaglutid består af 39 aminosyrer. Når glepaglutid injiceres subkutant, danner det et depot i det subkutane væv, hvorfra glepaglutid og dets to primære metabolitter (begge farmakologisk aktive GLP-2-agonister) frigives.

GLP-2 er et peptid, der udskilles af L-celler, som hovedsageligt findes i den distale del af ileum og tyktarmen. GLP-2 har tarmtrofiske egenskaber og er kendt for at øge den intestinale og portale blodgennemstrømning samt hæmme mavesyresekretion og tarmmotilitet. I non-kliniske forsøg er det vist, at glepaglutid fremmer vækst, hvilket medfører øget slimhindetykkelse og tarmlængde.
I et klinisk fase 2-forsøg hos patienter med SBS medførte glepaglutid øget højde af tarmepitelet og øget kryptdybde.

Farmakodynamiske virkninger

I funktionelle *in vitro*-analyser er glepaglutid en GLP-2-receptoragonist med høj affinitet og receptoraktivitet i det picomolære område. Glepaglutids agonistiske aktivitet understøttes af *in vivo*-data, der viser en signifikant stigning i tyndtarmens masse og længde hos forskellige dyrearter og ved forskellige doseringsregimer.

På baggrund af virkningsmekanismen med de trofiske virkninger på tarmslimhinden synes der at være en risiko for fremme af neoplasi i tyndtarmen og/eller colon (se pkt. 4.4).

Tarmabsorption
Glepaglutids evne til at forbedre den intestinale absorption blev undersøgt hos 18 voksne patienter med SBS (13 med tarmsvigt og 5 med tarminsufficiens) ved anvendelse af daglige doser på 0,1, 1 og 10 mg (N=12 pr. dosisgruppe) i et 21-dages, cross-over, dobbeltblindet, enkeltcenter, dosisfindende forsøg.

I et andet forsøg (EASE-4) blev glepaglutids virkning på den intestinale absorption vurderet efter 24 ugers dosering én gang ugentligt med 10 mg glepaglutid hos 10 patienter med SBS (8 med tarmsvigt og 2 med tarminsufficiens).

Begge forsøg viste en klinisk relevant stigning i tarmens absorptionskapacitet (herunder absorption af vådvægt, energi og elektrolytter) ved doserne 1 mg én gang dagligt (OD), 10 mg OD og 10 mg én gang ugentligt (OW). For absorption af vådvægt i EASE-4 var ændringen af den gennemsnitlige standardafvigelse (SD) fra baseline til uge 24 398,4 (581,6) g/dag, og for energiabsorption var den 1.037,7 (1.182,2) kJ/dag. Parametrene for tarmens absorptionskapacitet steg på tilsvarende måde i begge forsøg.

Tarmepitel
Plasmaniveauerne af citrullin, en biomarkør for GLP-2-receptoraktivering og enterocytmasse, blev målt i EASE-1-forsøget. Der blev observeret en dosisafhængig stigning fra baseline i citrullinniveauerne i plasma i glepaglutid-dosisgrupperne sammenlignet med placebo efter 24 ugers behandling.

Hjerteelektrofysiologi
Ved en dosis på 10 gange den anbefalede dosis forlængede glepaglutid ikke QT-intervallet i klinisk relevant grad.

Klinisk effektivitet og sikkerhed

EASE-1-forsøg
Effektiviteten og sikkerheden af glepaglutid 10 mg administreret to gange ugentligt (TW) eller én gang ugentligt (OW) blev evalueret i et 24-ugers, dobbeltblindet, randomiseret, multicenter-, placebokontrolleret, trearmet forsøg (EASE-1-forsøget) hos 106 patienter med SBS (randomiseret 1:1:1), som var afhængige af og stabile på parenteral støttebehandling (PS) og havde behov for PS mindst 3 dage om ugen.

Patientpopulationen havde en gennemsnitsalder på 55 år (aldersinterval 20-82 år), 25 patienter var over 65 år, 4 patienter var over 75 år, og 53,8 % var kvinder. 55 % (58/106) af patienterne havde stomi. PS-volumen faldt generelt over tid i alle tre behandlingsgrupper og viste en tydelig dosis-respons-sammenhæng, idet der blev opnået større reduktioner ved hyppigere dosering af glepaglutid. For glepaglutid 10 mg TW var der efter 24 uger en statistisk signifikant reduktion fra baseline i PS-volumen sammenlignet med placebo (tabel 2 og figur 1).

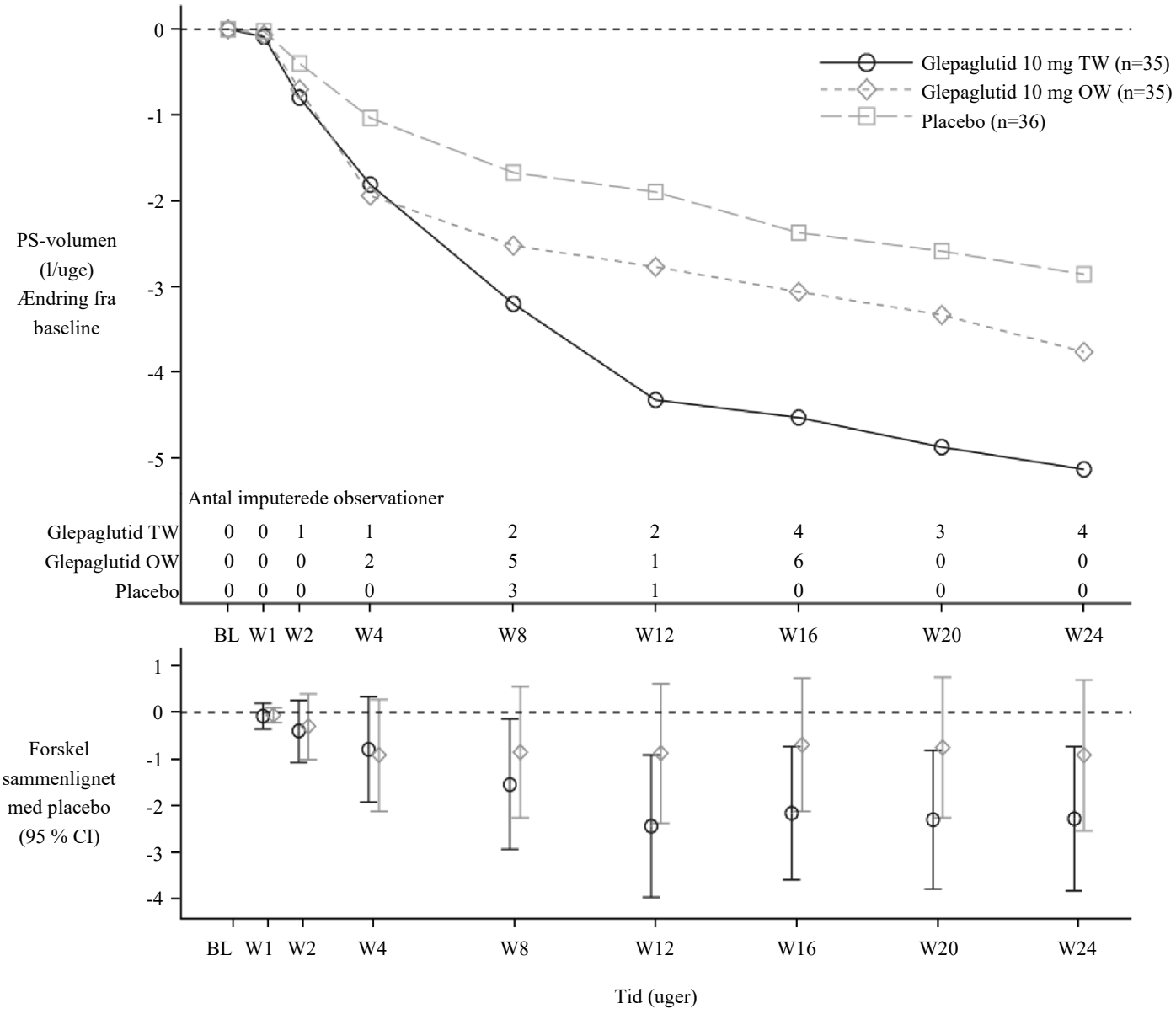
Ved uge 24 var i alt 9 patienter blevet fravænnet PS, heraf 5 patienter (14 %) i TW-gruppen og 4 patienter (11 %) i OW-gruppen mod ingen patienter i placebogruppen.

Dosering af glepaglutid 10 mg OW er ikke et anbefalet doseringsregime.

Tabel 2: Resultater fra EASE-1-forsøget ved uge 24

Endepunkt	Glepaglutid TW (N=35)	Placebo (N=36)	Forskel TW-placebo [95 %CI] p-værdi
Ændring i PS-volumen (l/uge)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8;-0,7] p=0,0039
Patienter med mindst 20 % reduktion i ugentlig PS-volumen (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3;48,9] p=0,0243
Patienter med en reduktion på mere end 1 dag med PS (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4;51,0] p=0,0043

* NS: Ikke statistisk signifikant



Forkortelser: TW: to gange ugentligt; OW: én gang ugentligt; N: antal patienter i Full Analysis Set; CR: copy-reference; MI: multipel imputering; PS: parenteral støttebehandling.
Bemærkninger: MMRM-modellen omfatter behandlingsgruppe, besøg, stratifikationsfaktor og interaktion mellem behandling og besøg som faktorer samt PS-volumen ved baseline (l/uge) som kovariat. Variansestimeringen er baseret på en ustruktureret kovariansmatrix inden for behandlingsgruppen. Stratifikationsfaktor: ugentligt behov for PS-volumen < 12 l/uge og ≥ 12 l/uge.

Figur 1. EASE-1 – ændring fra baseline i PS-volumen (l/uge) efter besøg – behandlingspolitik – primær statistisk analyse (MI CR)

EASE-2-forsøg
Den kliniske langtidssikkerhed og -effektivitet er evalueret hos 114 patienter med SBS (96 patienter, som gennemførte EASE-1-forsøget, og 18 behandlingsnaive patienter, som blev randomiseret direkte til EASE-2-forsøget).

Resultaterne fra EASE-1-forsøget blev bekræftet med en reduktion fra baseline i PS-volumen på -5,4 l/uge for glepaglutid 10 mg TW efter 6 måneder. Reduktionerne blev opretholdt i op til 2 år med en gennemsnitlig reduktion i PS-volumen på 6,4 l/uge hos de 28 patienter, som havde gennemført 2 års behandling med glepaglutid 10 mg TW.

En reduktion i PS på ≥ 1 dag/uge blev observeret hos 61,7 % af patienterne, der blev behandlet med glepaglutid 10 mg TW i 6 måneder, hos 60,0 % efter 12 måneder og hos 67,9 % efter 24 måneder.

En reduktion fra baseline på mindst 20 % i den ugentlige PS-volumen blev konstateret hos henholdsvis 74,5 %, 85,7 % og 92,9 % af patienterne efter 6, 12 og 24 måneder i behandlingsgruppen med glepaglutid 10 mg TW.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af forsøg med Zeydovio i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af korttarmssyndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan injektion af glepaglutid varierede tiden til maksimal eksponering fra 4-36 timer og 4-24 timer ved administration henholdsvis OW og TW. Steady state opnås efter 2-3 ugers behandling med glepaglutid.

Den maksimale eksponering hos patienter med SBS efter langtidsbehandling med 10 mg glepaglutid TW i op til 4,5 år var 4.731 pmol/l (geometrisk middelværdi for C_{max} med interval [1.755; 13.510]), mens den maksimale dosis på 96 mg glepaglutid administreret som en enkeltdosis til en rask forsøgsperson medførte en maksimal eksponering på 73.677 pmol/l (geometrisk middelværdi for C_{max} med interval: [42.934; 155.908]). Højere dosisniveauer og eksponeringer er ikke undersøgt.

Glepaglutid metaboliseres i betydeligt omfang i det subkutane depot, hvilket medfører en lav (0,5 %) absolut biotilgængelighed af moderstoffet efter subkutan injektion. Betydelige mængder af de aktive metabolitter M1 og M2 frigives fra depotet, og når steady state er nået, overstiger den kumulative ugentlige eksponering (AUC0-168h) for M1 og M2 eksponeringen for moderstoffet med henholdsvis 1,8 og 21 gange ved TW-dosering. Dette medfører en betydeligt højere farmakologisk relevant biotilgængelighed af glepaglutid sammenlignet med moderstoffets absolutte biotilgængelighed.

Akkumulationsratioen for samlet glepaglutid er ca. 1,7 ved TW-dosering. Anti-glepaglutid-antistoffer har en ubetydelig virkning på denne ratio.

Fordeling

Efter intravenøs injektion har moderstoffet et fordelingsvolumen (VSS) ved steady state på 14,0 l. Der blev observeret tilsvarende lave fordelingsvolumener efter intravenøs injektion af moderstoffet, M1 og M2, hvilket indikerer fordeling til det ekstracellulære rum (baseret på dyredata).

Biotransformation

Efter subkutan injektion af glepaglutid dannes aktive metabolitter ved C-terminal proteolytisk nedbrydning. Samlet glepaglutid omfatter moderstoffet, M1 og M2. Alle metabolitter er potente GLP-2-agonister *in vitro.*

Glepaglutid, M1 og M2 metaboliseres yderligere til små peptider via kataboliske processer, som derefter metaboliseres yderligere til frie aminosyrer.

Elimination

Den primære eliminationsvej er proteolytisk metabolisme.

Den estimerede effektive halveringstid for glepaglutid 10 mg administreret subkutant TW til patienter med SBS er ca. 70 timer.

Efter intravenøs dosering til raske forsøgspersoner havde moderstoffet glepaglutid en clearance på 5,72 l/time.

Linearitet/ikke-linearitet

Hos raske forsøgspersoner steg den samlede eksponering (AUC) for glepaglutid dosisproportionalt efter enkeltdoser på op til 24 mg og ved steady state efter dosering én gang ugentligt i dosisintervallet 5-10 mg.

Farmakokinetik i subpopulationer

På baggrund af observerede data og populationsfarmakokinetiske analyser (PK) har alder (undersøgt interval 18-82 år), køn, legemsvægt (undersøgt interval 42,4-107 kg), race og nedsat nyrefunktion (let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion) ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken.

Nedsat nyrefunktion

I et fase 1-forsøg blev virkningen af nedsat nyrefunktion på glepaglutids farmakokinetik efter subkutan administration af 10 mg glepaglutid undersøgt. Svært nedsat nyrefunktion/terminal nyresygdom havde ingen klinisk relevant indvirkning på glepaglutids farmakokinetik. Se pkt. 4.2.

Nedsat leverfunktion

På baggrund af populations-PK-analyser er der ingen klinisk relevant ændring i glepaglutids farmakokinetik hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Se pkt. 4.2.

Lægemiddelinteraktioner

In vitro-forsøg har ikke vist noget potentiale for glepaglutid til at hæmme eller inducere CYP450-enzymer eller til at hæmme humane lægemiddeltransportproteiner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle forsøg af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der blev udført karcinogenicitetsforsøg hos rotter og mus. Hos mus inducerede glepaglutid ikke neoplastisk vækst i mave-tarm-kanalen. Hos rotter blev der observeret adenomer og adenokarcinomer i

duodenum fra den laveste dosis på 0,2 mg/kg/dag, svarende til eksponeringsniveauer på mindst 4 gange den humane eksponering.

Der blev fundet fibrosarkomer på injektionsstederne ved alle dosisniveauer hos hanrotter og hanmus, og disse anses for at være en reaktion på kronisk vævsirritation og inflammation hos gnavere. Disse tumorer blev ikke observeret hos hundyr og har sandsynligvis begrænset relevans for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
Mannitol
L-arginin (til pH-justering)
Eddikesyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses. Må ikke opbevares i nærheden af køleelementet.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

6.5 Beholderens art og indhold

En opløsning på 0,5 ml i en fyldt injektionssprøjte af glas (type I-glas) med fastgjort 29 gauge-kanyle af rustfrit stål, stift kanylehylster (polypropylen) og gummistempel (bromobutyl).

Den fyldte injektionssprøjte er samlet i en fyldt pen til engangsbrug fremstillet af polycarbonat (PC), polyoxymethylen (POM) og acrylonitrilbutadienstyren (ABS).

Pakningsstørrelse: 1 fyldt pen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndtering

Den fyldte enkeltdosispen er kun beregnet til engangsbrug.

Den fyldte pen er kun beregnet til brug af én person.

Zeydovio må ikke anvendes, hvis opløsningen ikke fremstår klar, farveløs og fri for synlige partikler.

Zeydovio må ikke anvendes, hvis den har været frosset.

”Brugsanvisningen” til lægemidlet sidst i indlægssedlen skal følges nøje.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2075/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Nærmere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. PRODUCENT ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. PRODUCENT ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den producent, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmark

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs webportal.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeydovio 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
glepaglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 10 mg glepaglutid (som acetat) i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: L-histidin, mannitol, L-arginin, eddikesyre, vand til injektioner.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske i fyldt pen
1 fyldt pen

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses. Må ikke opbevares i nærheden af køleelementet.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2075/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zeydovio

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med den entydige identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET – FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zeydovio 10 mg injektion
glepaglutid
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Kun til engangsbrug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

Zealand Pharma A/S

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zeydovio 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
glepaglutid

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan man indberetter bivirkninger.

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger til dig.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Hvis du har yderligere spørgsmål, skal du spørge din læge, apoteket eller sygeplejersken.
- Dette lægemiddel er udelukkende ordineret til dig. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som dine.
- Hvis du får bivirkninger, skal du tale med din læge, apoteket eller sygeplejersken. Dette gælder også eventuelle bivirkninger, der ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Hvad Zeydovio er, og hvad den anvendes til
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Zeydovio
3. Sådan skal du bruge Zeydovio
4. Bivirkninger
5. Sådan skal du opbevare Zeydovio
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Hvad Zeydovio er, og hvad den anvendes til

Zeydovio indeholder det aktive stof glepaglutid. Det anvendes til behandling af voksne med korttarmssyndrom (SBS). SBS er en tilstand, der opstår, når en person har mistet en væsentlig del af tyndtarmen som følge af operation eller sygdom. Da tyndtarmen står for optagelsen af næringsstoffer, væske og vitaminer fra maden, betyder en kortere tyndtarm, at kroppen ikke kan optage tilstrækkeligt af det, den har brug for.

Det aktive stof i Zeydovio, glepaglutid, er designet til at efterligne et hormon i kroppen, der kaldes glucagon-lignende peptid-2 (GLP-2), der hjælper med at vedligeholde tarmsundheden. Dette hjælper tarmen med at absorbere næringsstoffer og væske fra mad og drikke.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Zeydovio

Brug ikke Zeydovio
- hvis du er allergisk over for glepaglutid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zeydovio (angivet i punkt 6).
- hvis du har kræft, eller der er mistanke om, at du har kræft.
- hvis du inden for de seneste 5 år har haft kræft i mave-tarm-kanalen (de organer, der fordøjer maden, optager næringsstoffer og udskiller affaldsstoffer fra kroppen). Dette omfatter kræft i leveren, galdeblæren, galdevejene eller bugspytkirtlen.

Brug ikke Zeydovio, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Zeydovio.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Zeydovio

- hvis du har svært nedsat leverfunktion.
- hvis du har en sygdom, der påvirker hjertet eller blodkarrene (hjerte-kar-sygdom), såsom forhøjet blodtryk (hypertension) eller hjertesvigt. Tegn herpå kan være pludselig vægtøgning, hævelse i ansigtet eller ved anklerne eller åndenød (dyspnø).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Zeydovio. Lægen vil tage disse forhold i betragtning, når dette lægemiddel ordineres til dig.

Lægeundersøgelser før og under behandling med Zeydovio

Der kan vokse polypper på indersiden af mavesækken, tyndtarmen og tyktarmen (colon). Der undersøges for disse ved at udføre en endoskopi af maven og tarmen for at tjekke, om du har polypper.

Før du begynder at bruge Zeydovio, vil lægen undersøge din mavesæk, tyndtarm og tyktarm (colon) for polypper. Hvis der findes polypper, vil de blive fjernet.

Det anbefales, at lægen udfører disse undersøgelser én gang om året i de første to år efter behandlingsstart med Zeydovio og derefter med intervaller på højst fem år.

Hvis der findes kræft i en polyp, vil lægen bede dig om at stoppe med at bruge lægemidlet.

Forsnævring og/eller blokering af tarmen: Forsnævring og/eller blokering af tarmen er blevet rapporteret ved brug af glepaglutid. Hvis du udvikler en forsnævring eller blokering af tarmen, vil lægen bede dig om at holde pause med Zeydovio i en periode. Du kan muligvis begynde at bruge det igen, når problemet er forsvundet, hvis lægen vurderer, at det er hensigtsmæssigt. Hvis forsnævring eller blokering af tarmen kommer igen, skal lægen vurdere, om du bør fortsætte behandlingen med Zeydovio.

Sygdom i galdeblære og galdeveje: Betændelse i galdeblæren, betændelse i galdevejene og galdesten er blevet rapporteret hos patienter, der tager lægemidler i samme lægemiddelklasse som Zeydovio. Lægen vil kontrollere, hvordan din lever og galdeblære fungerer. Hvis der konstateres bekymrende ændringer, kan lægen sørge for, at du får foretaget en scanning af galdeblæren og/eller galdevejene, og vil vurdere, om du bør fortsætte behandlingen med Zeydovio.

Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis): Tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Zeydovio. Hvis du udvikler betændelse i bugspytkirtlen, vil lægen vurdere, om du bør fortsætte behandlingen med Zeydovio.

Kropsvæsker og elektrolytter

Lægen vil overvåge dine kropsvæsker og elektrolytter, især når du starter eller stopper behandlingen med Zeydovio. Det skyldes, at en ubalance kan medføre væskeoverbelastning (når kroppen indeholder mere væske, end den kan håndtere) eller dehydrering (når kroppen mangler væske).

Hvis du har en hjertesygdom (såsom hjertesvigt eller forhøjet blodtryk), vil lægen overvåge dig for tegn på væskeophobning i kroppen. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker pludselig vægtøgning, hævelse i ansigtet eller ved anklerne og/eller vejrtrækningsbesvær. Din dropbehandling (intravenøse støttebehandling) skal muligvis justeres, hvis væskeophobning bliver et problem.

Din dropbehandling (intravenøse støttebehandling) skal reduceres gradvist og bør ikke stoppes pludseligt, da det kan øge risikoen for dehydrering. Dehydrering kan føre til akutte nyreproblemer. Kontakt lægen, hvis du oplever symptomer på dehydrering, herunder at føle dig meget tørstig,

svimmel eller "let i hovedet", at have tør mund eller at have sjældnere vandladning eller mørkere urin end normalt. Din dropbehandling skal muligvis justeres.

Andre undersøgelser

Lægen vil være særligt opmærksom på at overvåge
- din tarmfunktion.
- dig for tegn på problemer med lever, galdeblære, galdeveje og bugspytkirtel.

Hvis lægen konstaterer væsentlige ændringer, kan der være behov for yderligere undersøgelser for at afgøre, om du bør fortsætte behandlingen med Zeydovio.

Børn og unge
Zeydovio må ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Zeydovio
Fortæl din læge, apoteket eller sygeplejersken, hvis du bruger, for nylig har brugt eller muligvis vil komme til at bruge andre lægemidler.

Zeydovio kan øge optagelsen af andre lægemidler fra tarmen, især lægemidler, hvor der kun er en lille forskel mellem en sikker og en skadelig dosis. Lægen kan være nødt til at ændre dosis af dine andre lægemidler.

Graviditet, amning og fertilitet
Hvis du er gravid eller ammer, bør du så vidt muligt undgå at bruge Zeydovio.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Zeydovio påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Zeydovio

Brug altid Zeydovio nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Din behandling vil blive påbegyndt af en læge med erfaring i behandling af korttarmssyndrom.

Den anbefalede dosis Zeydovio er 10 mg, som administreres to gange ugentligt med et interval på 3-4 dage mellem doserne.

Zeydovio er tilgængelig som i en fyldt enkeltdosispen.

- Injicér din dosis på 10 mg Zeydovio under huden (subkutan injektion) i maveområdet (abdomen) eller låret.
- Injicér ikke Zeydovio i en vene eller muskel.
- Hver gang du bruger Zeydovio, skal du vælge et nyt sted end der, hvor du sidst injicerede.
- Del ikke din pen med andre.

Læs og følg "Brugsanvisningen" sidst i denne indlægsseddel nøje, før du bruger den fyldte pen.

Hvis du har brugt for meget Zeydovio
Hvis du har injiceret mere Zeydovio, end du skulle, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage Zeydovio
Hvis du glemmer en dosis, skal du injicere den, så snart du kommer i tanke om det. Tag den næste dosis som oprindeligt planlagt. Du må ikke tage 2 doser på samme dag.

Hvis du holder op med at tage Zeydovio
Fortsæt med at bruge dette lægemiddel, så længe lægen ordinerer det til dig. Du må ikke holde op med at bruge dette lægemiddel uden først at tale med lægen, da pludseligt behandlingsophør kan medføre ændringer i din væskebalance.

Hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af lægemidlet, skal du spørge din læge, apoteket eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger
Opsøg straks lægehjælp, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- Allergiske reaktioner (overfølsomhed). Kontakt straks lægen eller akutmodtagelsen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer: pludseligt vejrtrækningsbesvær eller åndenød, hævelse (af ansigt, læber, tunge eller svælg), stramhedsfornemmelse i halsen eller synkebesvær, kraftigt udslæt, nældefeber eller kløe, især hvis det er udbredt, svimmelhed, besvimelse eller kollaps samt hurtig eller uregelmæssig hjerterytme. Disse symptomer kan være livstruende og kræver øjeblikkelig behandling.
- Forsnævring og/eller blokering af tarmen (tarmstenose og/eller obstruktion). Kontakt straks lægen eller akutmodtagelsen, hvis du får symptomer såsom kraftige mavesmerter, opkastning, kramper, hævelse af maven eller omkring din stomi og forstoppelse.
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis). Kontakt straks lægen eller akutmodtagelsen, hvis du får kraftige smerter i den øvre del af maven, kvalme, opkastning, smerter, der bliver værre efter måltider, og feber.
- Nedsat galdeafløb fra galdeblæren og/eller betændelse i galdeblæren (cholecystitis). Kontakt lægen eller akutmodtagelsen, hvis du får symptomer såsom gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, kløe, mørk urin og lys afføring eller smerter i øverste højre side eller midt i maven.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- Infektion eller betændelse i galdevejene (cholangitis). Kontakt lægen eller akutmodtagelsen, hvis du får feber og kulderystelser, smerter i øverste højre side af maven, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mørk urin og bleg eller lerfarvet afføring, kvalme eller opkastning eller føler dig meget svag eller utilpas.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- Væskeretention/væskeoverbelastning
- Opkastning
- Mavesmerter
- Oppustet mave (abdominal udspiling)
- Kvalme
- Rødme, smerter eller hævelse på injektionsstedet
- Komplikationer ved stomi (en kunstig åbning til udskillelse af affaldsstoffer), smerter ved stomien, hævelse af stomien, rødme og sårdannelse på stomien.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- Polypper (små, unormale vækster) i tyktarmen (kolorektal)
- Polypper i mavesækken (gastrisk)
- Forstoppelse

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- Polypper i den øverste del af tyndtarmen (duodenal)

Indberetning af bivirkninger
Hvis du får bivirkninger, skal du tale med din læge, apoteket eller sygeplejersken. Dette gælder også eventuelle bivirkninger, der ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Sådan skal du opbevare Zeydovio

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på den fyldte pen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses. Må ikke opbevares i nærheden af køleelementet.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis opløsningen ikke fremstår klar, farveløs og fri for synlige partikler.

Lægemidler må ikke bortskaffes via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemidler, som du ikke længere bruger. Disse forholdsregler hjælper med at beskytte miljøet.

Bortskaf hele den brugte pen i en kanyleboks.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvad Zeydovio indeholder
Det aktive stof er glepaglutid (som acetatsalt). Hver fyldt enkeltdosispen indeholder 10 mg glepaglutid (som acetatsalt) i 0,5 ml opløsning.
De øvrige indholdsstoffer er: L-histidin, mannitol, L-arginin, eddikesyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser
Zeydovio er en klar, farveløs opløsning.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder en opløsning på 0,5 ml i en sprøjte af glas (type I-glas) med fastgjort 29 gauge-kanyle af rustfrit stål, stift kanylehylster (polypropylen) og gummistempel (bromobutyl).

Den fyldte injektionssprøjte er samlet i en fyldt pen til engangsbrug fremstillet af polycarbonat (PC), polyoxymethylen (POM) og acrylonitrilbutadienstyren (ABS).

Pakningsstørrelse: 1 fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og producent
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmark

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Zeydovio 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
glepaglutid

Læs disse anvisninger inden pennen anvendes. Følg anvisningerne nøje under injektionen.

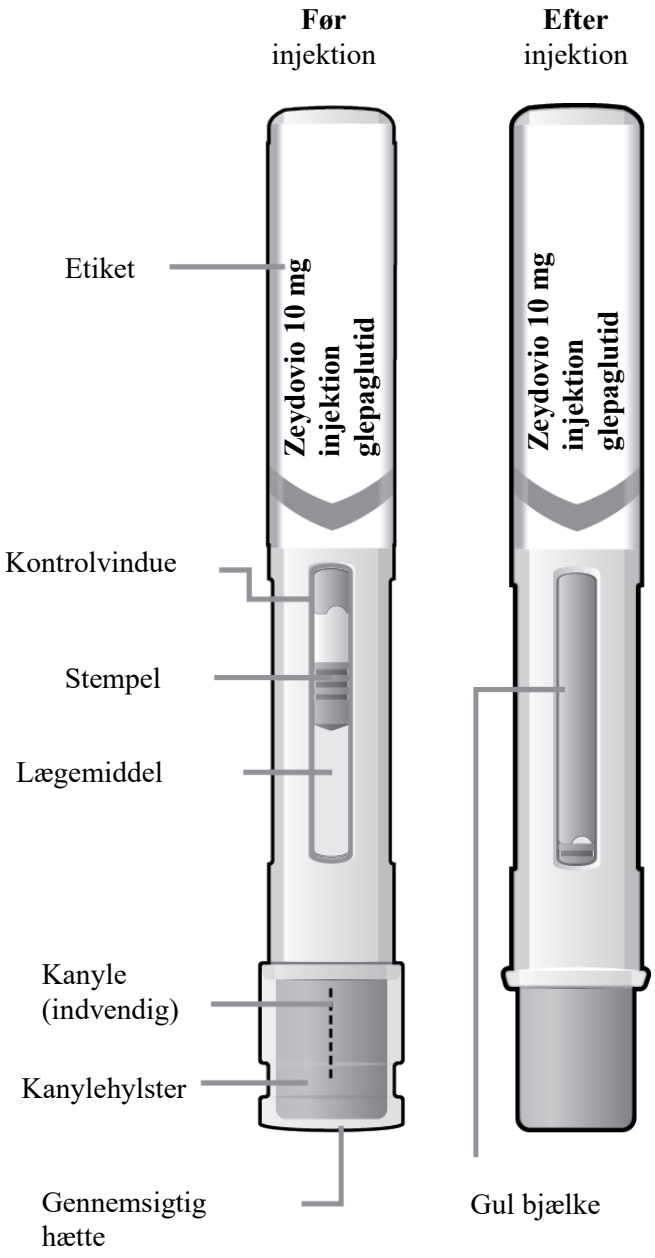
Hver fyldt Zeydovio-pen indeholder 1 dosis på 10 mg glepaglutid og skal injiceres under huden (subkutan injektion).

Pennen er kun beregnet til engangsbrug og må ikke genbruges.

Pennen har et kontrolvindue, så du kan kontrollere lægemidlet og følge injektionens forløb.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger.

Pennens dele



Efter injektionen fylder den gule bjælke kontrolvinduet. Kanylehylsteret glider ned over kanylen og låses.

Vigtig information

- Genbrug **ikke** pennen
- **Del aldrig** pennen med andre
- Brug **ikke** pennen, hvis:
  - den gennemsigtige hætte mangler eller ikke sidder ordentligt fast
  - pennen ser beskadiget ud
  - udløbsdatoen (EXP) (trykt på etiketten og kartonen) er overskredet
- Fjern **ikke** den gennemsigtige hætte før injektionen

Opbevaring

Se punkt 5 i indlægssedlen "Opbevaring af Zeydovio".

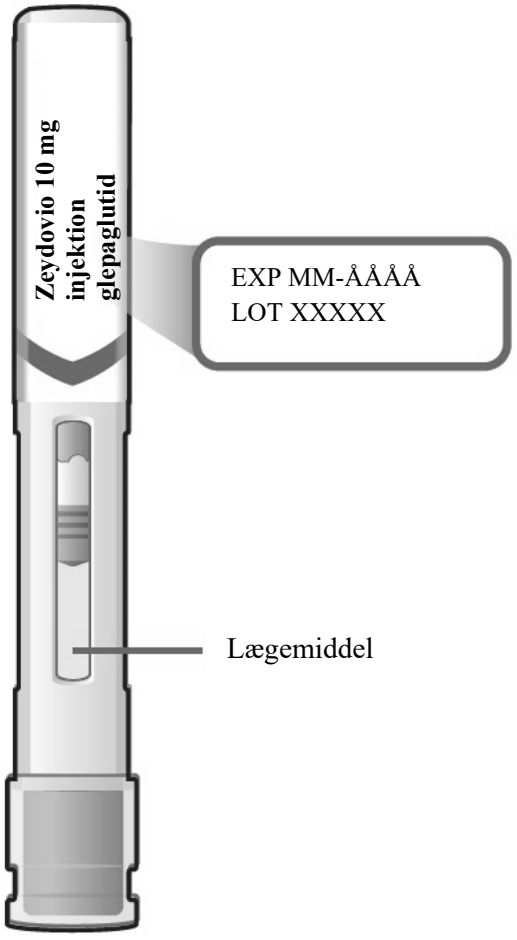
Opbevar pennen utilgængeligt for børn.

<table>
<tr><th colspan="2">Sådan klargøres en injektion</th></tr>
<tr>
<td>

1. Kontrollér pennen

Kontrollér pennen for at sikre, at:

- ✓ Lægemidlets navn er korrekt
- ✓ Lægemidlet er klart og IKKE indeholder partikler (luftbobler er normale)
- ✓ Udløbsdatoen (EXP) IKKE er overskredet
- ✓ Der ikke er tegn på beskadigelse

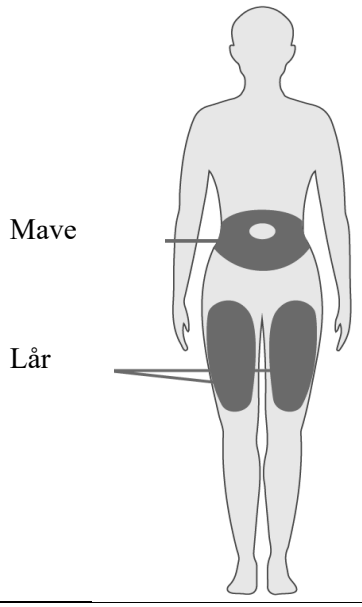
</td>
<td>


</td>
</tr>
</table>

2. Vælg og rengør injektionsstedet

a. Vælg et injektionssted på låret eller maven (mindst 5 cm fra navlen). Vælg et andet sted end det sted, hvor du sidst injicerede.

Undlad at injicere i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød, hård, arret eller har strækmærker.
Undlad at injicere gennem tøj.



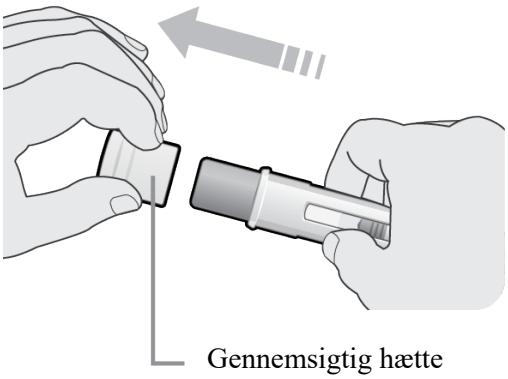
b. Fjern tøj, der dækker injektionsstedet, så huden blotlægges.

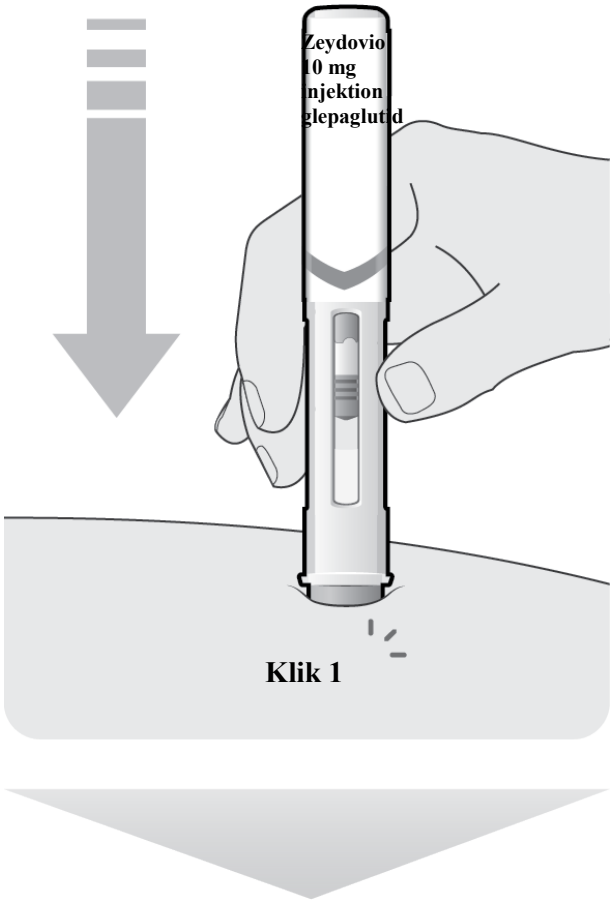
c. Rengør injektionsstedet som anvist af lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

3. Fjern den gennemsigtige hætte

Træk den gennemsigtige hætte lige af pennen. Hætten må ikke sættes på igen, når den først er fjernet.

For at undgå stikskader **må du ikke** røre ved kanylehylsteret.

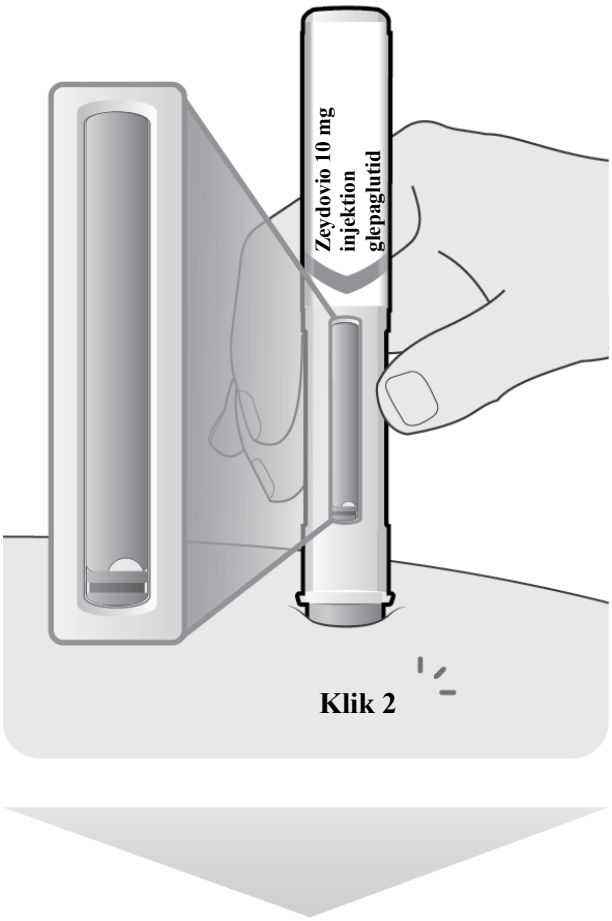


Sådan foretages en injektion	
4. Foretag injektion (tager 5-10 sekunder) a. Tryk pennen lige ned mod huden, og hold den på plads, indtil kanylehylsteret ikke længere er synligt. Du hører muligvis et klik.	 **Klik 1**

b. Hold pennen nede, indtil den gule bjælke fylder kontrolvinduet. Kontrollér, at den gule bjælke er holdt op med at bevæge sig.

Du hører muligvis endnu et klik.

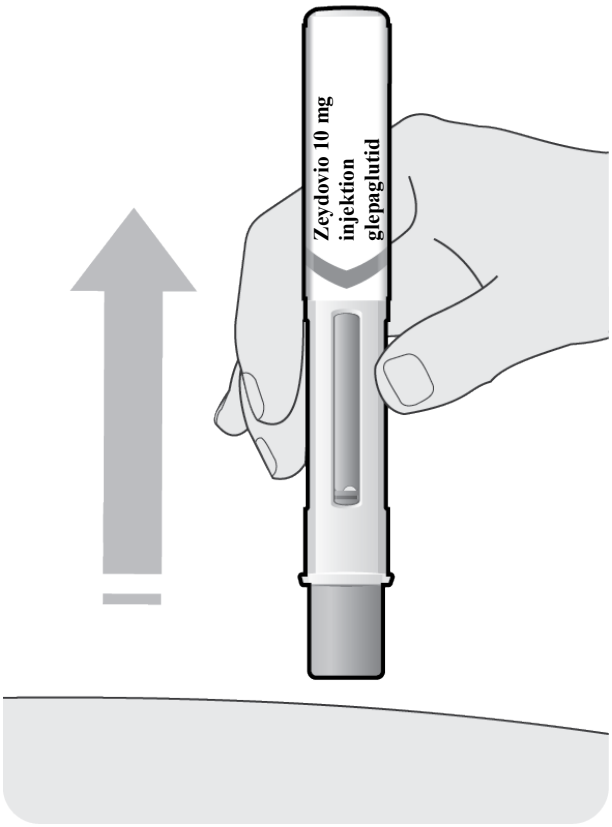
Undlad at flytte, dreje eller ændre pennens vinkel under injektionen.



c. Løft langsomt pennen lige op og væk fra huden. Når pennen løftes, glider kanylehylsteret ned over kanylen og låses.

Undlad at fjerne pennen, før hele dosis er givet.

Undlad at forsøge at sætte den gennemsigtige hætte på igen.



Bortskaffelse af anvendt pen	
Andre oplysninger Lægemidler må ikke bortskaffes via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemidler, som du ikke længere bruger. Disse forholdsregler hjælper med at beskytte miljøet. Bortskaf hele den brugte pen i en kanyleboks.	