ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeydovio 10 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 10 mg Glepaglutid (als Acetat) in 0,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare farblose Lösung mit einem pH-Wert von 6,5–7,5 und einer Osmolalität von 200–380 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zeydovio wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom (KDS) angewendet. Die Patienten sollten nach einer Phase der intestinalen Adaption nach einem chirurgischen Eingriff in einem stabilen Zustand sein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von KDS eingeleitet werden.

Die Behandlung mit Zeydovio darf erst eingeleitet werden, wenn davon ausgegangen werden kann, dass der Patient nach einer Phase der intestinalen Adaption stabil ist. Außerdem sollte eine Optimierung der parenteralen Flüssigkeits- und Ernährungsversorgung des Patienten erfolgt sein. Darüber hinaus sollte vor Beginn der Behandlung eine Koloskopie des gesamten Dickdarms und eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts (oder eine andere bildgebende Untersuchung) mit Entfernung von Polypen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Glepaglutid beträgt 10 mg zweimal wöchentlich.

Die Wirkung der Behandlung sollte nach 6 Monaten beurteilt werden. Wenn nach diesen 6 Monaten keine Gesamtverbesserung erreicht wird, sollte entweder der Wechsel zu einer anderen Behandlung oder ein vollständiges Absetzen der Behandlung mit GLP-2-Analoga in Erwägung gezogen werden.

Eine Fortsetzung der Behandlung wird für Patienten empfohlen, bei denen eine Entwöhnung von der parenteralen Ernährung erfolgt ist.

Versäumte Dosis
Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte Zeydovio so schnell wie möglich injiziert werden, und die nächste Dosis sollte an dem regulär vorgesehenen Tag verabreicht werden. Es dürfen nicht zwei Dosen am selben Tag verabreicht werden.

Überwachung der Behandlung
Bei der klinischen Beurteilung sind individuelle Behandlungsziele und Patientenpräferenzen zu berücksichtigen. Wirksamkeit und Sicherheit sind bei allen Patienten gemäß den klinischen Behandlungsrichtlinien laufend engmaschig zu überwachen. Gewicht und der Ernährungszustand des Patienten sollten während der Behandlung mit Glepaglutid engmaschig überwacht werden, um eine angemessene Ernährungsunterstützung zu gewährleisten.

Eine Kontroll-Koloskopie und eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts (oder eine andere bildgebende Untersuchung) werden einmal jährlich in den ersten 2 Jahren nach Beginn der Behandlung und dann in Abständen von mindestens 5 Jahren empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Abbrechen der Behandlung
Das Absetzen von Glepaglutid kann zu einem Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewicht führen. Es wird empfohlen, den Flüssigkeits- und Elektrolytstatus bei Patienten zu überwachen, die Glepaglutid absetzen (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Glepaglutid sollte abgebrochen werden, wenn keine allgemeine Verbesserung des Zustands des Patienten erreicht wird.

Ältere Menschen
Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leber
Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber ist keine Dosisanpassung erforderlich (bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber liegen nur begrenzte Daten vor). Für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber liegen keine Daten vor. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Glepaglutid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Darminsuffizienz
Für Patienten, die während der Behandlung mit Glepaglutid eine enterale Autonomie erreichen, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte klinische Daten zur Einleitung einer Behandlung mit Glepaglutid bei KDS-Patienten mit Darminsuffizienz vor.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Glepaglutid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Zeydovio sollte mit dem Einzeldosis-Fertigpen zweimal wöchentlich als subkutane Injektion im Abstand von 3–4 Tagen zwischen den Dosen verabreicht werden.

Zeydovio ist mit dem Fertigpen subkutan in den Bauch oder die Oberschenkel zu injizieren. Es wird empfohlen, die Injektionsstellen innerhalb des gewählten Verabreichungsbereichs (Oberschenkel oder Bauch) zu wechseln.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels entnehmen Sie bitte der „Gebrauchsanweisung“ am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive oder vermutete Malignität.

Patienten mit einer Vorgeschichte von Malignomen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich des hepatobiliären Systems und des Pankreas, innerhalb der letzten fünf Jahre.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kolorektale Neoplasie
Zu Beginn der Behandlung mit Glepaglutid sollte eine Koloskopie mit Entfernung von Polypen durchgeführt werden. Es wird empfohlen, in den ersten 2 Jahren nach Beginn der Behandlung einmal jährlich und danach in Abständen von mindestens 5 Jahren eine Koloskopie durchzuführen. Eine individuelle Beurteilung, ob eine häufigere Überwachung erforderlich ist, sollte auf der Grundlage der Patientenmerkmale und Begleiterkrankungen durchgeführt werden. Siehe auch Abschnitt 5.1. Wird ein Polyp entdeckt, wird die Einhaltung der aktuellen Leitlinien zur Nachsorge bei Polypen empfohlen. Bei malignen Erkrankungen muss die Behandlung mit Glepaglutid abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gastrointestinale Neoplasien
Gastrointestinale Polypen wurden in klinischen Studien mit Glucagon-like Peptide-2 (GLP-2)-Analoga berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung mit Glepaglutid, einmal jährlich während der ersten 2 Behandlungsjahre und dann in einem Abstand von mindestens 5 Jahren eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts oder eine andere bildgebende Untersuchung durchzuführen. Wenn ein Polyp festgestellt wird, sollte er entfernt werden. Bei Malignomen des Gastrointestinaltrakts muss die Behandlung mit Glepaglutid abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Darmstenose und/oder -obstruktion
In klinischen Studien mit Glepaglutid wurde über Darmstenose und/oder -obstruktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die eine Darmstenose und/oder -obstruktion entwickeln, wird ein vorübergehendes Absetzen von Glepaglutid empfohlen. Die Behandlung mit Glepaglutid kann wieder aufgenommen werden, sobald sich die obstruktive Symptomatik zurückgebildet hat, sofern klinisch angezeigt. Im Falle einer rezidivierenden Darmstenose und/oder einer Stoma-Blockade sollte die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung mit Glepaglutid überprüft werden.

Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege
In klinischen Studien mit GLP-2-Analoga wurde über Cholezystitis, Cholangitis (siehe Abschnitt 4.8) und Cholelithiasis berichtet. Es wird eine Überwachung der Leber- und Gallenblasenfunktionen empfohlen. Sollten klinisch relevante Veränderungen festgestellt werden, wird eine weitere Abklärung einschließlich einer bildgebenden Untersuchung der Gallenblase und/oder der Gallenwege empfohlen, und die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung mit Glepaglutid sollte überprüft werden.

Pankreaserkrankung
In klinischen Studien mit Glepaglutid wurde über Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer Pankreatitis sollte die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung überprüft werden.

Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewicht
Um Flüssigkeitsüberladung oder Dehydration zu vermeiden, ist bei Patienten, die Glepaglutid anwenden, eine sorgfältige Anpassung der parenteralen Ernährung erforderlich. Der Elektrolythaushalt

und der Flüssigkeitsstatus sollten während der gesamten Behandlung sorgfältig überwacht werden, insbesondere während der Erstbehandlung und nach Absetzen der Behandlung.

In klinischen Studien mit Glepaglutid wurde über Flüssigkeitsüberladung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, insbesondere solche mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (wie Herzinsuffizienz und Bluthochdruck), sollten auf Flüssigkeitsüberladung überwacht und angewiesen werden, sich bei plötzlicher Gewichtszunahme, Schwellung des Gesichts, geschwollenen Knöcheln und/oder Dyspnoe an ihren Arzt zu wenden. Bei klinisch relevanter Flüssigkeitsüberladung sollte die parenterale Ernährung angepasst werden.

Dehydratation
Patienten mit KDS sind anfällig für Dehydratation, die zu akutem Nierenversagen führen kann. Bei Patienten, die Glepaglutid erhalten, sollte die parenterale Ernährung vorsichtig reduziert und nicht abrupt abgebrochen werden. Nach einer Reduzierung der parenteralen Ernährung sollte der Flüssigkeitsstatus des Patienten beurteilt und gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Abbrechen der Behandlung
Der Abbruch der Behandlung mit Glepaglutid kann zu einem Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ungleichgewicht führen. Es wird empfohlen, bei Patienten, welche die Behandlung mit Glepaglutid abbrechen, den Flüssigkeits- und Elektrolytstatus zu überwachen.

Begleitmedikamente
Patienten, die orale Begleitmedikamente erhalten, die eine Titration erfordern oder eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sollten aufgrund der möglicherweise erhöhten Resorption engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung von Glepaglutid besteht die Möglichkeit einer erhöhten Resorption von Arzneimitteln, die gleichzeitig oral verabreicht werden. Es wird empfohlen, die klinische und/oder labortechnische Überwachung von Arzneimitteln zu verstärken, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen oder eine klinische Überwachung erfordern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Glepaglutid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Glepaglutid während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glepaglutid/ Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Glepaglutid oder seine Metaboliten wurden im Blut von 4 Tage alten Jungtieren weiblicher Ratten, denen Glepaglutid verabreicht wurde, nicht nachgewiesen.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Zeydovio während der Stillzeit vorzugsweise vermieden werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Glepaglutid auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Daten deuten nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zeydovio hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind in absteigender Reihenfolge: Reaktionen an der Injektionsstelle (61 %), Komplikation des gastrointestinalen Stomas (32,3 %, bezogen auf Patienten mit Stoma), Bauchschmerzen (30,9 %), Übelkeit (22 %), Flüssigkeitsretention/Flüssigkeitsüberladung (17,1 %), Erbrechen (14,6 %) und aufgetriebener Bauch (12,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Glepaglutid aus drei klinischen Phase-III-Studien (zwei placebokontrollierten Parallelgruppenstudien und einer offenen, einarmigen Studie) sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. In diesen Studien wurden 123 KDS-Patienten im Alter von 18–82 Jahren bis zu 4,5 Jahre lang einmal oder zweimal wöchentlich 10 mg Glepaglutid verabreicht.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt, definiert als:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000); sehr selten (< 1/10000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention/Flüssigkeitsüberladung*		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Bauchschmerzen Bauch aufgetrieben Übelkeit	Darmstenose und/oder -obstruktion* Pankreatitis Kolorektaler Polyp Magenpolypen Obstipation	Duodenalpolyp
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholezystitis	Cholangitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle*		
Verletzung, Vergiftung und	Komplikation eines gastrointestinalen Stomas*		

durch Eingriffe bedingte Komplikationen			

* siehe Abschnitt unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit
In klinischen Studien mit Glepaglutid wurden bei 9,8 % der Patienten Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeit, Ausschlag an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und erythematöser Ausschlag berichtet. Die meisten Reaktionen waren leicht, lokal begrenzt und von kurzer Dauer. Drei Ereignisse deuteten möglicherweise auf eine generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion auf Glepaglutid hin, aber keines war ein Hinweis auf eine Anaphylaxie oder SCAR (schwere kutane Nebenwirkung).

Flüssigkeitsretention/Flüssigkeitsüberladung
Nebenwirkungen beziehen sich auf Flüssigkeitsretention oder Flüssigkeitsüberladung, die bei 17,1 % der Patienten in den klinischen Studien auftraten. Diese Reaktionen umfassten periphere Ödeme, Hypervolämie, Flüssigkeitsretention und generalisierte Ödeme.

Darmstenose und/oder -obstruktion
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Darmstenose und/oder -obstruktion traten bei 8,9 % der Patienten auf. Zu den Ereignissen gehörten Darmobstruktion, Darmstenose, Dünndarmobstruktion und Subileus.

Reaktionen an der Injektionsstelle
Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 61 % der Patienten berichtet, die Glepaglutid erhielten. Die Reaktionen umfassten Symptome wie Verhärtung an der Injektionsstelle, Bluterguss oder Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Pruritus an der Injektionsstelle. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht.

Stomakomplikationen
Stomakomplikationen wurden bei 32,3 % der mit Glepaglutid behandelten Patienten mit einem Stoma berichtet. Bei etwa 14 % der Ereignisse führte dies zu einem chirurgischen Eingriff. Die am häufigsten berichteten Stomakomplikationen waren leichte bis mittelschwere Ödeme/Vergrößerung des Stoma-Nippels. Weitere Stomakomplikationen sind Erythem, Blutung, Ulzeration, Infektion, Reizung und Schmerzen.

Immunogenität

Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden bei insgesamt 88 % der mit Glepaglutid behandelten Patienten nachgewiesen. Die ADA (Inzidenz und Titer) erreichten nach 12–24 Wochen der Behandlung ihren Höchstwert, woraufhin bei fortgesetzter Behandlung mit Glepaglutid ein rückläufiger Trend zu verzeichnen war. Ebenso wurde beobachtet, dass die bei 26 % der Patienten festgestellte Kreuzreaktion der ADA mit humanem GLP-2 im Laufe der Zeit bei fortgesetzter Behandlung mit Glepaglutid verschwand.

Es wurde keine klinisch signifikante Wirkung der ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Glepaglutid über die Behandlungsdauer von bis zu 4,5 Jahren festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die im Rahmen der klinischen Entwicklung untersuchte Höchstdosis von Glepaglutid, die gesunden Probanden verabreicht wurde, betrug 96 mg als einmalige subkutane Dosis. Die Höchstdosis von Glepaglutid bei Patienten betrug 20 mg täglich, die 14 Tage lang subkutan injiziert wurden. Es wurden keine unerwarteten systemischen Nebenwirkungen beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX26

Wirkmechanismus

Glepaglutid ist ein lang wirkendes GLP-2-Analogon. Glepaglutid besteht aus 39 Aminosäuren. Wenn Glepaglutid subkutan injiziert wird, bildet es ein Depot im subkutanen Gewebe, aus dem Glepaglutid und seine beiden Hauptmetaboliten (beide pharmakologisch aktive GLP-2-Agonisten) freigesetzt werden.

GLP-2 ist ein Peptid, das von L-Zellen freigesetzt wird, die sich überwiegend im distalen Ileum und Kolon befinden. GLP-2 besitzt intestinotrope Eigenschaften und ist dafür bekannt, den intestinalen und portalen Blutfluss zu erhöhen sowie die Magensäuresekretion und die Darmmotilität zu hemmen. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Glepaglutid das Wachstum fördert, was zu einer erhöhten Schleimhautdicke und vermehrten Länge des Darms führt.
In einer klinischen Phase-II-Studie bei KDS-Patienten zeigte Glepaglutid eine Erhöhung des Darmepithels und eine vermehrte Kryptentiefe.

Pharmakodynamische Wirkungen

In funktionellen *in-vitro*-Tests ist Glepaglutid ein hochaffiner GLP-2-Rezeptor-Agonist mit einer Rezeptoraktivität im pikomolaren Bereich. Die agonistische Aktivität von Glepaglutid wird durch *in-vivo*-Daten gestützt, die bei verschiedenen Tierarten und Dosierungsschemata eine signifikante Zunahme der Raumforderung und Länge des Dünndarms zeigen.

Aufgrund des Wirkmechanismus mit trophischen Effekten auf die Darmschleimhaut scheint ein Risiko für die Förderung von Neoplasien im Dünn- und/oder Dickdarm zu bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Intestinale Resorption
Die Fähigkeit von Glepaglutid, die intestinale Resorption zu verbessern, wurde bei 18 erwachsenen Patienten mit Kurzdarmsyndrom (13 mit Darmversagen und 5 mit Darminsuffizienz) unter Verwendung von täglichen Dosen von 0,1 mg, 1 mg und 10 mg (N=12 pro Dosisgruppe) in einer 21-tägigen, monozentrischen, doppelblinden Crossover-Studie zur Dosisfindung untersucht.

In einer zweiten Studie (EASE-4) wurde die Wirkung von Glepaglutid auf die intestinale Resorption nach 24 Wochen mit einmal wöchentlicher Anwendung von Glepaglutid 10 mg bei 10 Patienten mit KDS (8 mit Darmversagen und 2 mit Darminsuffizienz) untersucht.

Beide Studien zeigten einen klinisch relevanten Anstieg der intestinalen Resorptionskapazität (einschließlich Resorption von Feuchtgewicht, Energie und Elektrolyten) für die Dosen von 1 mg einmal täglich (1×/T), 10 mg 1x/T und 10 mg einmal wöchentlich (1×/W). In der Studie EASE-4 betrug die mittlere Standardabweichung (SD) von der Baseline bis Woche 24 für die Resorption von

Feuchtgewicht 398,4 (581,6) g/Tag und 1037,7 (1182,2) kJ/Tag für die Resorption von Energie. Die Parameter für die Resorptionskapazität des Darms waren in beiden Studien in ähnlicher Weise erhöht.

Darmepithel
In der Studie EASE-1 wurden die Plasma-Citrullin-Werte – ein Biomarker für die GLP-2-Rezeptor-Aktivierung und der Enterozytenmasse – gemessen. Nach 24-wöchiger Behandlung wurde bei den Glepaglutid-Gruppen im Vergleich zu Placebo ein dosisabhängiger Anstieg der Plasma-Citrullin-Werte gegenüber Baseline beobachtet.

Kardiale Elektrophysiologie
Bei einer Dosis, die dem 10-Fachen der empfohlenen Dosis entsprach, führte Glepaglutid zu keiner klinisch relevanten Verlängerung des QT-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie EASE-1
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Glepaglutid 10 mg bei zweimal wöchentlicher oder einmal wöchentlicher Anwendung wurde in einer 24-wöchigen doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten dreiarmigen Studie (Studie EASE-1) bei 106 KDS-Patienten (mit Randomisierung 1:1:1) untersucht. Diese Patienten waren von parenteraler Ernährung (PE) abhängig, befanden sich in einem stabilen Zustand und benötigten an mindestens 3 Tagen pro Woche eine parenterale Ernährung.

Das Patientenkollektiv wies ein Durchschnittsalter von 55 Jahren auf (Spanne: 20 bis 82 Jahre); 25 Patienten waren älter als 65 Jahre, 4 Patienten waren über 75 Jahre, und 53,8 % waren Frauen. Stoma war bei 55 % (58/106) der Patienten vorhanden. Das PE-Volumen nahm im Allgemeinen im Laufe der Zeit in allen drei Behandlungsgruppen ab und zeigte eine robuste Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei bei häufigerer Verabreichung von Glepaglutid stärkere Reduktionen erzielt wurden. Für Glepaglutid 10 mg zweimal wöchentlich zeigte sich nach 24 Wochen eine statistisch signifikante Verringerung des PE-Volumens gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Tabelle 2 und Abbildung 1).

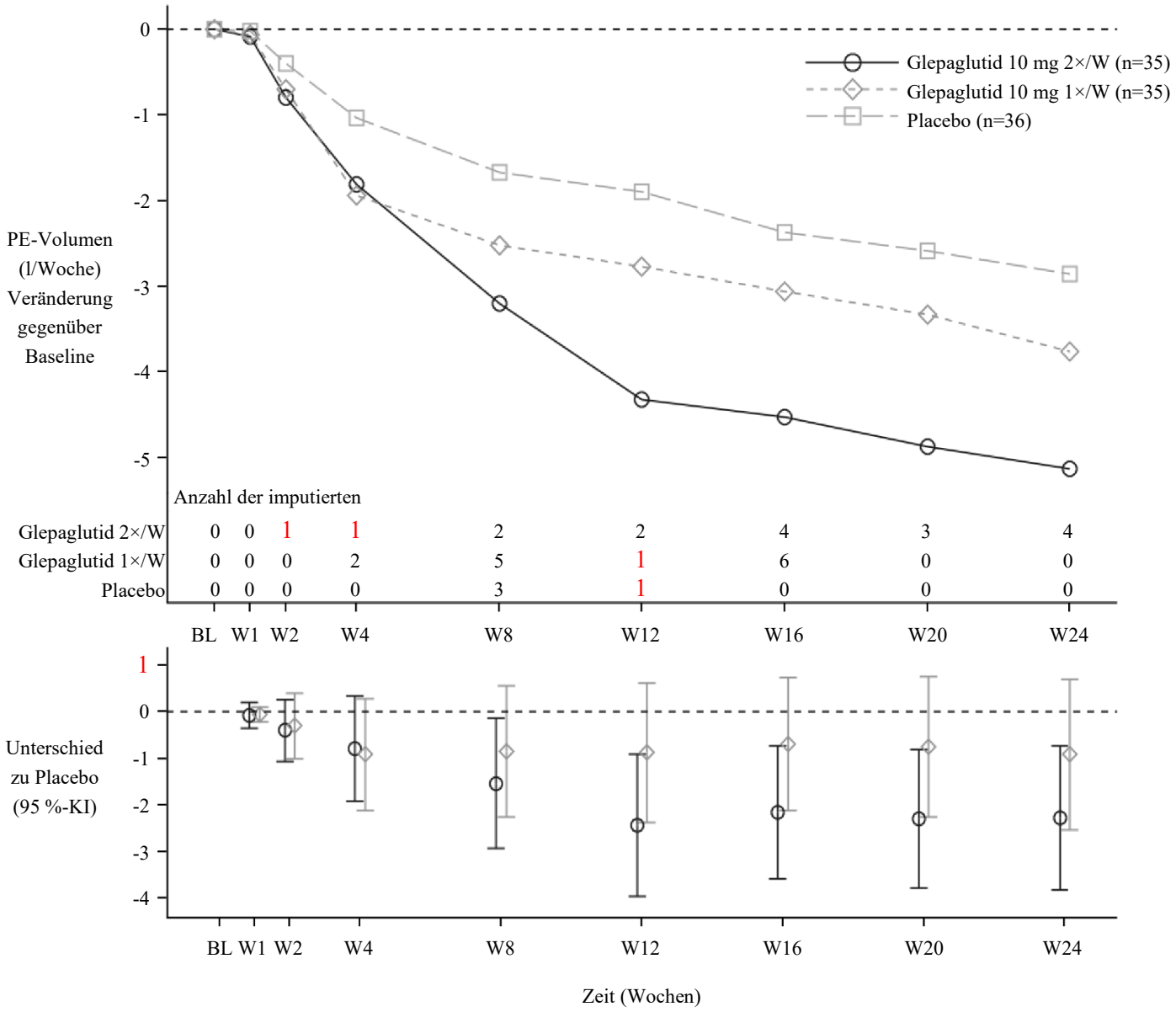
In Woche 24 erfolgte bei insgesamt 9 Patienten eine PE-Entwöhnung, davon 5 Patienten (14 %) in der Gruppe mit zweimal wöchentlicher Anwendung und 4 Patienten (11 %) in der Gruppe mit einmal wöchentlicher Anwendung im Vergleich zu keinen Patienten in der Placebogruppe.

Die Dosierung Glepaglutid 10 mg einmal wöchentlich ist keine Dosierungsempfehlung.

Tabelle 2: Studie EASE-1 – Ergebnisse in Woche 24

Endpunkt	**Glepaglutid 2×/W (N=35)**	Placebo (N=36)	**Differenz Placebo 2×/W [95 %-KI] p-Wert**
Änderung des PE-Volumens (l/Woche)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p=0,0039
Patienten mit mindestens 20 % Reduktion des wöchentlichen PE-Volumens (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p=0,0243
Patienten mit PE-Reduktion (%) um mehr als 1 Tag	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p=0,0043

***** NS: Statistisch nicht signifikant



Abkürzungen: 2×/W: zweimal wöchentlich; 1×/W: einmal wöchentlich; N: Anzahl der Patienten im vollständigen Analyseset; CR: Copy Reference; MI: multiple Imputation; PE: parenterale Ernährung.
Anmerkungen: Das MMRM-Modell umfasst Behandlungsgruppe, Besuch, Stratifizierungsfaktor, Interaktion zwischen Behandlung und den einzelnen Besuchen als Faktoren sowie PE-Volumen bei Baseline (l/Woche) als Kovariate. Die Varianzschätzung basiert auf einer unstrukturierten Kovarianzmatrix innerhalb der Behandlungsgruppe. Stratifikationsfaktor: wöchentlicher PE-Volumenbedarf < 12 l/Woche und ≥ 12 l/Woche.

Abbildung 1 Studie EASE-1 – Veränderung des PE-Volumens (l/Woche) gegenüber Baseline nach Besuch – Behandlungsstrategie
Schätzung des Effekts für die Behandlungsstrategie – primäre statistische Analyse (MI CR)

Studie EASE-2
Die langfristige klinische Sicherheit und Wirksamkeit werden bei 114 KDS-Patienten (96 Teilnehmer der Studie EASE-1 und 18 bisher unbehandelte Patienten, die direkt in die Studie EASE-2 randomisiert wurden) beurteilt.

Die Ergebnisse der Studie EASE-1 wurden durch die Reduktion der PE-Volumenänderung gegenüber Baseline von -5,4 l/Woche für Glepaglutid 10 mg zweimal wöchentlich nach 6 Monaten bestätigt. Die Reduktion wurde bis zu 2 Jahre aufrechterhalten, mit einer mittleren Reduktion des PE-Volumens von

6,4 l/Woche bei den 28 Patienten, die eine 2-jährige Behandlung mit Glepaglutid 10 mg zweimal wöchentlich abgeschlossen hatten.

Bei 61,7 % der Patienten, die 6 Monate lang mit 10 mg Glepaglutid zweimal wöchentlich behandelt wurden, wurde eine Reduktion der PE um ≥ 1 Tag pro Woche festgestellt; nach 12 Monaten lag dieser Anteil bei 60,0 % und nach 24 Monaten bei 67,9 %.

Bei Patienten, die mit 10 mg Glepaglutid zweimal wöchentlich behandelt wurden, wurde nach 6, 12 bzw. 24 Monaten eine Reduktion des wöchentlichen PE-Volumens um mindestens 20 % gegenüber Baseline bei 74,5 %, 85,7 % bzw. 92,9 % der Patienten festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zeydovio eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des Kurzdarmsyndroms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Injektion von Glepaglutid lag die Zeit bis zur maximalen Exposition bei 4–36 h bzw. 4–24 h für die einmal bzw. zweimal wöchentliche Verabreichung. Der Steady State wird nach 2–3-wöchiger Behandlung mit Glepaglutid erreicht.

Die maximale Exposition bei KDS-Patienten nach einer Langzeitbehandlung mit 10 mg Glepaglutid zweimal wöchentlich für bis zu 4,5 Jahre betrug 4731 pmol/l (geometrisches Mittel von C_{max} mit Bereich [1755; 13510]), während die maximale Dosis von 96 mg Glepaglutid, die einem gesunden Probanden als Einzeldosis verabreicht wurde, zu einer maximalen Exposition von 73677 pmol/l führte (geometrisches Mittel von C_{max} mit Bereich: [42934; 155908]). Höhere Dosierungen und Expositionen wurden nicht untersucht.

Glepaglutid wird weitgehend im subkutanen Depot metabolisiert, was zu einer geringen (0,5 %) absoluten Bioverfügbarkeit der Ausgangssubstanz nach subkutaner Injektion führt. Wesentliche Mengen der aktiven Metaboliten M1 und M2 werden aus dem Depot freigesetzt, und sobald der Steady State erreicht ist, übersteigt die wöchentliche kumulative Exposition ($AUC_{0\text{-}168h}$) gegenüber M1 und M2 bei zweimal wöchentlicher Gabe die der Ausgangssubstanz um das 1,8-Fache bzw. das 21-Fache. Dies führt zu einer deutlich höheren pharmakologisch relevanten Bioverfügbarkeit von Glepaglutid im Vergleich zur absoluten Bioverfügbarkeit der Ausgangssubstanz.

Das Akkumulationsverhältnis für Gesamt-Glepaglutid beträgt bei der zweimal wöchentlichen Dosierung etwa 1,7. Anti-Glepaglutid-Antikörper haben eine vernachlässigbare Wirkung auf dieses Verhältnis.

Verteilung

Nach intravenöser Injektion hat die Ausgangssubstanz im Steady State ein Verteilungsvolumen (V_{SS}) von 14,0 l. Nach intravenösen Injektionen der Ausgangssubstanz, M1 und M2 wurden ähnlich geringe Verteilungsvolumina beobachtet, was auf eine Verteilung in den extrazellulären Raum hinweist (basierend auf Daten aus tierexperimentellen Studien).

Biotransformation

Nach subkutaner Injektion von Glepaglutid werden durch proteolytischen Abbau des C-Terminus aktive Metaboliten gebildet. Die Gesamtmenge an Glepaglutid deckt die Ausgangssubstanz, M1 und M2 ab. Alle Metaboliten sind potente GLP-2-Agonisten *in vitro*.

Glepaglutid, M1 und M2 werden über katabolische Stoffwechselwege weiter zu kleinen Peptiden abgebaut, die wiederum weiter zu freien Aminosäuren abgebaut werden.

Elimination

Der Hauptweg der Elimination erfolgt über den proteolytischen Stoffwechsel.

Die geschätzte effektive Halbwertszeit von Glepaglutid 10 mg, das KDS-Patienten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht wird, beträgt etwa 70 Stunden.

Nach intravenöser Gabe an gesunde Probanden hatte Glepaglutid als Ausgangssubstanz eine Clearance von 5,72 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Teilnehmern stieg die Gesamtexposition (AUC) von Glepaglutid nach Einzeldosen von bis zu 24 mg dosisproportional an und lag im Steady State nach einmal wöchentlicher Gabe im Bereich von 5 bis 10 mg.

Pharmakokinetik in Subpopulationen

Basierend auf den beobachteten Daten und dem pharmakokinetischen (PK) Analysealter der Population (untersuchter Bereich 18–82 Jahre) haben Geschlecht, Körpergewicht (untersuchter Bereich 42,4–107 kg), ethnische Zugehörigkeit und Nierenfunktionsstörung (leichte, mittelschwere, schwere Beeinträchtigung) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

In einer Phase-I-Studie wurde der Einfluss einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung auf die Pharmakokinetik von Glepaglutid nach subkutaner Gabe von 10 mg Glepaglutid untersucht. Eine schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung/Nierenerkrankung im Endstadium hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glepaglutid. Siehe Abschnitt 4.2.

Beeinträchtigung der Leber

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse gibt es keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Glepaglutid bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber. Bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber liegen nur begrenzte Daten vor. Für Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber liegen keine Daten vor. Siehe Abschnitt 4.2.

Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien haben für Glepaglutid kein Potenzial zur Hemmung oder Induktion von CYP450-Enzymen und kein Potenzial zur Hemmung von humanen Arzneistoff-Transportern gezeigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenitätsstudien wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Mäusen führte Glepaglutid nicht zu neoplastischem Wachstum im Gastrointestinaltrakt. Bei Ratten wurden Adenome und Adenokarzinome im Duodenum ab der niedrigsten Dosis von 0,2 mg/kg/Tag beobachtet, was einer Exposition von mindestens dem Vierfachen der Exposition beim Menschen entspricht.

Bei männlichen Ratten und Mäusen wurden bei allen Dosierungen Fibrosarkome an den Injektionsstellen festgestellt, die als Reaktion auf chronische Gewebereizung und Entzündung bei Nagetieren angesehen werden. Diese Tumoren wurden bei weiblichen Tieren nicht beobachtet und sind für den Menschen wahrscheinlich von begrenzter Relevanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
Mannitol
L-Arginin (zur pH-Einstellung)
Essigsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas (Typ-I-Glas) mit aufgesetzter 29-Gauge-Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl, starrem Nadelschutz (Polypropylen) und Gummikolben (Brombutyl).

Die Fertigspritze wird zu einem Einweg-Fertigpen aus Polycarbonat (PC), Polyoxymethylen (POM) und Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) zusammengesetzt.

Packungsgröße: 1 Fertigpen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

<u>Handhabung</u>

Der Einzeldosis-Fertigpen ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Der Fertigpen darf nur von einer Person verwendet werden.

Zeydovio darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln erscheint.

Zeydovio darf nicht verwendet werden, wenn es eingefroren war.

Die „Gebrauchsanweisung“ des Arzneimittels am Ende der Packungsbeilage muss sorgfältig befolgt werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2075/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dänemark

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeydovio 10 mg Injektionslösung im Fertigpen
Glepaglutid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 10 mg Glepaglutid (als Acetat) in 0,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Bestandteile: L-Histidin, Mannitol, L-Arginin, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen
1 Fertigpen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Nur zur einmaligen Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2075/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zeydovio

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT – FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zeydovio 10 mg Injektion
Glepaglutid
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Zealand Pharma A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zeydovio 10 mg Injektionslösung im Fertigpen
Glepaglutid

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zeydovio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zeydovio beachten?
3. Wie ist Zeydovio anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zeydovio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zeydovio und wofür wird es angewendet?

Zeydovio enthält den Wirkstoff Glepaglutid. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Kurzdarmsyndrom (KDS) eingesetzt. KDS ist eine Erkrankung, die auftritt, wenn jemand aufgrund einer Operation oder Krankheit einen erheblichen Teil seines Dünndarms verloren hat. Da der Dünndarm für die Aufnahme von Nährstoffen, Flüssigkeiten und Vitaminen aus der Nahrung verantwortlich ist, führt eine Verringerung seiner Länge dazu, dass der Körper nicht genügend von den benötigten Stoffen aufnehmen kann.

Der Wirkstoff in Zeydovio, Glepaglutid, wurde entwickelt, um ein körpereigenes Hormon namens Glucagon-like Peptide-2 (GLP-2) nachzuahmen, das zur Erhaltung der Darmgesundheit beiträgt. Dies hilft dem Darm, Nährstoffe und Flüssigkeit aus Nahrungsmitteln und Getränken aufzunehmen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zeydovio beachten?

Zeydovio darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Glepaglutid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Krebserkrankung haben oder der Verdacht auf eine Krebserkrankung besteht.
- wenn Sie in den letzten 5 Jahren eine Krebserkrankung im Magen-Darm-Trakt hatten (eine Reihe von Organen, die Nahrung verdauen, Nährstoffe aufnehmen und Abfallstoffe aus dem Körper entfernen). Dazu gehören Krebserkrankungen der Leber, der Gallenblase oder der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse.

Verwenden Sie Zeydovio nicht, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zeydovio anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zeydovio anwenden,

- wenn Sie eine stark verminderte Leberfunktion haben.
- wenn Sie an einer Erkrankung des Herzens oder der Blutgefäße (Herz-Kreislauf-Erkrankung) leiden, wie zum Beispiel Bluthochdruck (Hypertonie) oder Herzschwäche (Herzinsuffizienz). Anzeichen dafür können eine plötzliche Gewichtszunahme, Schwellungen im Gesicht oder an den Knöcheln sowie Atemnot (Dyspnoe) sein.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zeydovio anwenden. Ihr Arzt wird diese Faktoren bei der Verschreibung dieses Arzneimittels berücksichtigen.

Medizinische Untersuchungen vor und während der Behandlung mit Zeydovio

An der Innenseite des Magens, des Dünndarms und des Dickdarms (Kolon) können Polypen wachsen. Diese werden durch eine Endoskopie des Magens und Darms untersucht, um festzustellen, ob bei Ihnen Polypen vorhanden sind.

Bevor Sie mit der Anwendung von Zeydovio beginnen, wird Ihr Arzt Ihren Magen, Dünndarm und Dickdarm (Kolon) auf Polypen untersuchen lassen. Wenn Polypen gefunden werden, werden diese entfernt.

Es wird empfohlen, dass Ihr Arzt diese Untersuchungen einmal jährlich in den ersten zwei Jahren nach Beginn der Behandlung mit Zeydovio und dann im Abstand von mindestens fünf Jahren durchführt.

Wenn bei einem Polypen Krebs festgestellt wird, wird Ihr Arzt Sie bitten, die Anwendung des Arzneimittels zu beenden.

Darmverengung und/oder -verschluss: Unter Glepaglutid wurde über Verengungen und/oder Verschlüsse des Darms berichtet. Wenn es bei Ihnen zu einer Darmverengung oder einem Darmverschluss kommt, wird Ihr Arzt Sie bitten, die Anwendung von Zeydovio vorübergehend zu unterbrechen. Möglicherweise können Sie die Anwendung wieder aufnehmen, sobald das Problem abgeklungen ist, sofern Ihr Arzt dies für angemessen hält. Wenn es wiederholt zu einer Darmverengung oder einem Darmverschluss kommt, muss Ihr Arzt abwägen, ob die Behandlung mit Zeydovio fortgesetzt werden sollte.

Erkrankung der Gallenblase und des Gallengangs: Bei Patienten, die Arzneimittel derselben Arzneimittelklasse wie Zeydovio einnehmen, wurde über Entzündungen der Gallenblase, Entzündungen der Gallenwege und Gallensteine berichtet. Ihr Arzt wird Ihre Leber- und Gallenblasenfunktion überwachen. Wenn Veränderungen festgestellt werden, die Anlass zur Besorgnis geben, kann Ihr Arzt eine bildgebende Untersuchung Ihrer Gallenblase und/oder Ihrer Gallenwege veranlassen und prüfen, ob die Behandlung mit Zeydovio fortgesetzt werden sollte.

Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis): Bei Patienten, die mit Zeydovio behandelt wurden, wurden Fälle von Entzündungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) berichtet. Wenn bei Ihnen eine Pankreatitis auftritt, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie die Behandlung mit Zeydovio fortsetzen sollen.

Körperflüssigkeiten und Elektrolyte

Der Arzt wird Ihre Körperflüssigkeiten und Elektrolyte überwachen, insbesondere zu Beginn oder beim Absetzen der Behandlung mit Zeydovio. Der Grund dafür ist, dass ein Ungleichgewicht zu einer

Flüssigkeitsüberladung (wenn der Körper mehr Flüssigkeit enthält, als er bewältigen kann) oder zu einer Dehydratation (wenn der Körper nicht genügend Flüssigkeit enthält) führen kann.

Wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden (wie Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck), wird Ihr Arzt Sie auf Anzeichen von Flüssigkeitsansammlungen im Körper überwachen. Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie eine plötzliche Gewichtszunahme, Schwellungen im Gesicht oder an den Knöcheln und/oder Atembeschwerden bemerken. Ihre intravenöse Ernährung über den Tropf muss möglicherweise angepasst werden, wenn Flüssigkeitsansammlungen zu einem Problem werden.

Ihre Infusionsbehandlung (intravenöse Unterstützung) sollte schrittweise reduziert und nicht plötzlich abgesetzt werden, da dies das Risiko einer Dehydratation erhöhen kann. Dehydratation kann zu akuten Nierenproblemen führen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer Dehydratation bemerken, darunter starkes Durstgefühl, Schwindel oder Benommenheit, Mundtrockenheit oder wenn Sie weniger oder dunkleren Urin als gewöhnlich ausscheiden. Ihre Infusionsbehandlung muss möglicherweise angepasst werden.

Sonstige Untersuchungen

Ihr Arzt wird Sie besonders auf Folgendes überwachen:
- Ihre Darmfunktion
- auf Anzeichen, die auf Probleme mit Leber, Gallenblase, Gallengängen und Bauchspeicheldrüse hinweisen.

Wenn Ihr Arzt wichtige Veränderungen bemerkt, können weitere Kontrollen erforderlich sein, um zu entscheiden, ob die Behandlung mit Zeydovio fortgesetzt werden sollte.

Kinder und Jugendliche
Zeydovio darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Zeydovio zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Zeydovio kann die Resorption anderer Arzneimittel aus dem Darm erhöhen, insbesondere solcher, bei denen der Spielraum zwischen einer unbedenklichen und einer schädlichen Dosis gering ist. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis Ihrer anderen Medikamente ändern.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sollte die Anwendung von Zeydovio vermieden werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Zeydovio hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist Zeydovio anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihre Behandlung wird von einem Arzt eingeleitet, der Erfahrung in der Behandlung des Kurzdarmsyndroms hat.

Die empfohlene Dosis von Zeydovio beträgt 10 mg zweimal wöchentlich, im Abstand von 3–4 Tagen zwischen den Dosen.

Zeydovio ist als Fertigpen zur einmaligen Anwendung erhältlich.

- Injizieren Sie Ihre 10 mg Dosis Zeydovio unter die Haut (subkutane Injektion) in den Bauchbereich (Abdomen) oder die Oberschenkel.
- Zeydovio darf nicht in eine Vene oder einen Muskel injiziert werden.
- Wählen Sie jedes Mal, wenn Sie Zeydovio anwenden, eine andere Stelle als die, an der Sie die letzte Injektion verabreicht haben.
- Teilen Sie Ihren Pen nicht mit anderen Personen.

Lesen Sie die „Gebrauchsanweisung“ am Ende dieser Packungsbeilage sorgfältig durch und befolgen Sie diese, bevor Sie den Fertigpen anwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Zeydovio angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie eine größere Menge Zeydovio injizieren, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Zeydovio vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, wenden Sie diese an, sobald Sie sich daran erinnern. Wenden Sie Ihre nächste Dosis wie ursprünglich geplant an. Wenden Sie nicht 2 Dosen am selben Tag an.

Wenn Sie die Anwendung von Zeydovio abbrechen
Verwenden Sie dieses Arzneimittel so lange, wie Ihr Arzt es Ihnen verschrieben hat. Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen, da ein plötzlicher Abbruch zu Veränderungen Ihres Flüssigkeitshaushalts führen kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen
Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit). Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: plötzliche Atembeschwerden oder Kurzatmigkeit; Schwellung (des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens); Engegefühl im Hals oder Schluckbeschwerden; starker Ausschlag, Nesselsucht oder Juckreiz, insbesondere bei großflächigem Auftreten, Schwindel; Ohnmacht oder Kollaps, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag. Diese Symptome können lebensbedrohlich sein und erfordern eine sofortige Behandlung.
- Darmstenose und/oder -obstruktion (Verengung und/oder Verschluss des Darms). Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme auf, wenn bei Ihnen Symptome wie starke Magenschmerzen, Erbrechen, Krämpfe, eine Schwellung im Bauchbereich oder im Bereich Ihres Stomas sowie Verstopfung auftreten.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis). Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme auf, wenn bei Ihnen starke Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, die sich nach dem Essen verschlimmern, sowie Fieber auftreten.

- Verminderter Gallenabfluss aus der Gallenblase und/oder Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis). Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme auf, wenn bei Ihnen Symptome wie Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes, Juckreiz, dunkel gefärbter Urin und heller Stuhl oder Schmerzen im rechten Oberbauch oder in der Mitte des Bauches auftreten.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Infektion oder Entzündung des Gallengangs (Cholangitis). Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme auf, wenn bei Ihnen Fieber und Schüttelfrost, Schmerzen im rechten Oberbauch, Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes, dunkler Urin und heller oder lehmfarbener Stuhl, Übelkeit oder Erbrechen auftreten und Sie sich sehr schwach oder unwohl fühlen.

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Flüssigkeitsretention/Flüssigkeitsüberladung
- Erbrechen
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Blähungen (aufgetriebener Bauch)
- Übelkeit
- Rötung, Schmerzen oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Stomakomplikationen (Komplikationen einer künstlichen Öffnung zur Ausscheidung), Stomaschmerzen, Schwellung des Stomas, Rötung und Geschwür am Stoma.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Polypen (kleine abnorme Gewebewucherungen) im Dickdarm (kolorektal)
- Polypen im Magen (gastrisch)
- Obstipation

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Polypen im ersten Abschnitt des Dünndarms (duodenal)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem melden. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zeydovio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett des Fertigpens nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln erscheint.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Entsorgen Sie den gesamten gebrauchten Pen in einem Kanülenabwurfbehälter.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zeydovio enthält
Der Wirkstoff ist Glepaglutid (als Acetatsalz). Jeder Einzeldosis-Fertigpen enthält 10 mg Glepaglutid (als Acetatsalz) in 0,5 ml Lösung.
Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, Mannitol, L-Arginin, Essigsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zeydovio aussieht und Inhalt der Packung
Zeydovio ist eine klare, farblose Lösung.

Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung in einer Spritze aus Glas (Typ-I-Glas) mit aufgesetzter 29-Gauge-Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl, starrem Nadelschutz (Polypropylen) und Gummikolben (Brombutyl).

Die Fertigspritze wird zu einem Einweg-Fertigpen aus Polycarbonat (PC), Polyoxymethylen (POM) und Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) zusammengesetzt.

Packungsgröße: 1 Fertigpen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dänemark

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

GEBRAUCHSANWEISUNG

Zeydovio 10 mg Injektionslösung im Fertigpen
Glepaglutid

Lesen Sie diese Anleitung, bevor Sie Ihren Pen verwenden. Befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen während der Injektion.

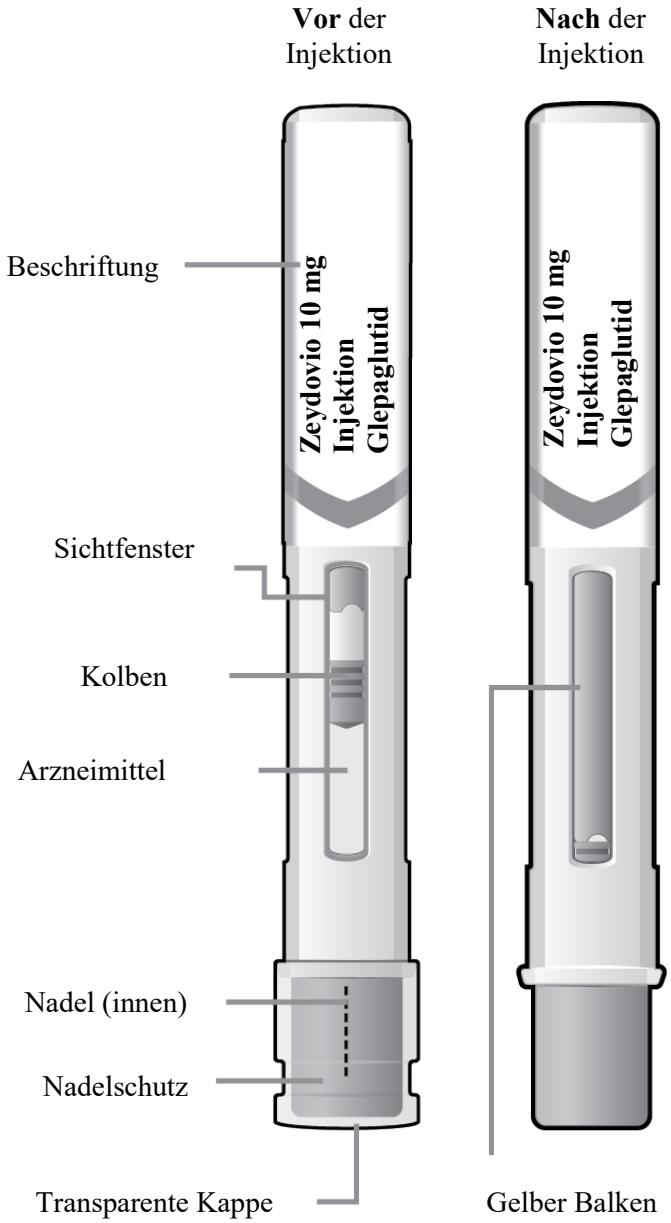
Jeder Zeydovio-Fertigpen enthält 1 Dosis von 10 mg Glepaglutid und muss unter die Haut injiziert werden (subkutane Injektion).

Der Pen ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und darf nicht wiederverwendet werden.

Der Pen verfügt über ein Sichtfenster, durch das Sie das Arzneimittel überprüfen und den Verlauf der Injektion beobachten können.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Bestandteile des Pens



Nach der Injektion füllt der gelbe Balken das Sichtfenster aus. Der Nadelschutz gleitet über die Nadel nach unten und verriegelt.

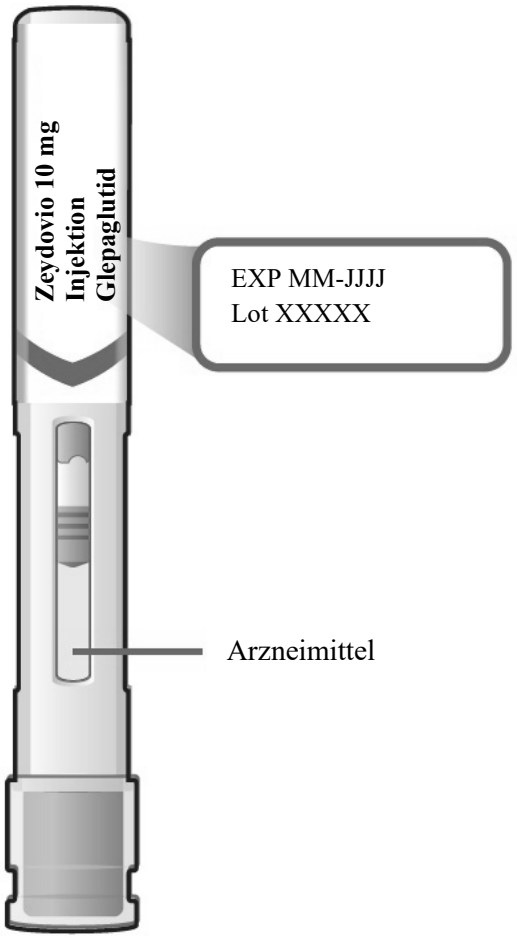
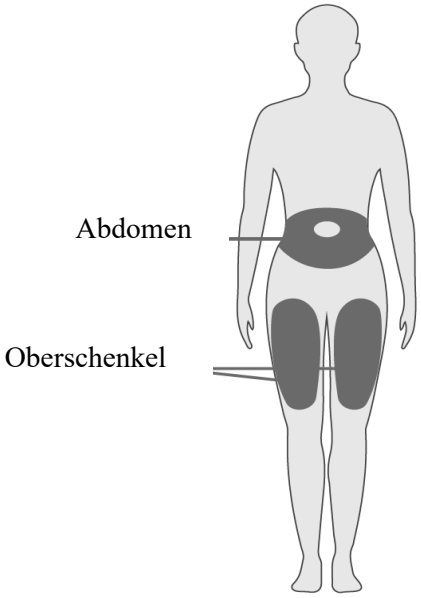
Wichtige Informationen

- Sie dürfen den Pen **nicht wiederverwenden**
- Sie dürfen den Pen **niemals mit anderen Personen teilen**
- Sie dürfen den Pen **nicht verwenden**, wenn:
  - die transparente Kappe fehlt oder nicht sicher angebracht ist
  - der Pen beschädigt zu sein scheint
  - das Verfalldatum (EXP) (auf dem Etikett und Umkarton aufgedruckt) abgelaufen ist
- Entfernen Sie die transparente Kappe **erst nach der Injektion**

Aufbewahrung

Bitte beachten Sie Abschnitt 5 der Packungsbeilage „Wie ist Zeydovio aufzubewahren?“

Den Pen für Kinder unzugänglich aufbewahren.

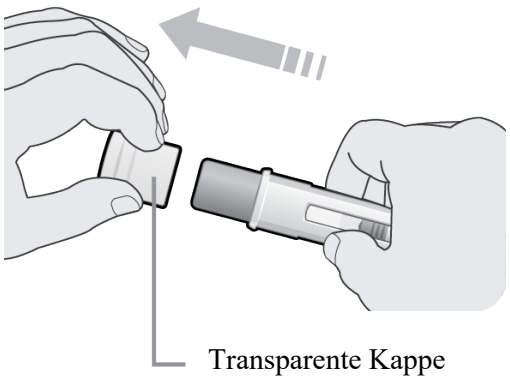
Vorbereitung der Injektion	
1. Überprüfung des Pens Überprüfen Sie den Pen, um sicherzustellen, dass: ✓ der Name des Arzneimittels korrekt ist ✓ das Arzneimittel klar ist und KEINE Partikel enthält (Luftblasen sind normal) ✓ das Verfalldatum (EXP) NICHT abgelaufen ist ✓ es keine Anzeichen einer Beschädigung gibt	
2. Injektionsstelle auswählen und reinigen a. Wählen Sie eine Injektionsstelle an den Oberschenkeln oder am Bauch (mindestens 5 cm vom Bauchnabel entfernt). Wählen Sie eine andere Stelle als die, an der Sie die letzte die Injektion verabreicht haben. **Nicht** in Hautbereiche injizieren, die empfindlich, gerötet, verhärtet oder vernarbt sind, Blutergüsse oder Dehnungsstreifen aufweisen. **Nicht** durch die Kleidung hindurch injizieren.	
b. Entfernen Sie Kleidung, welche die Injektionsstelle bedeckt, um die Haut freizulegen.	
c. Reinigen Sie die Injektionsstelle gemäß den Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals.	

3. Transparente Kappe entfernen

Ziehen Sie die transparente Kappe gerade vom Pen ab.

Die Kappe darf nach dem Entfernen nicht wieder angebracht werden.

Die Nadel **nicht berühren**, um eine Nadelstichverletzung zu vermeiden.

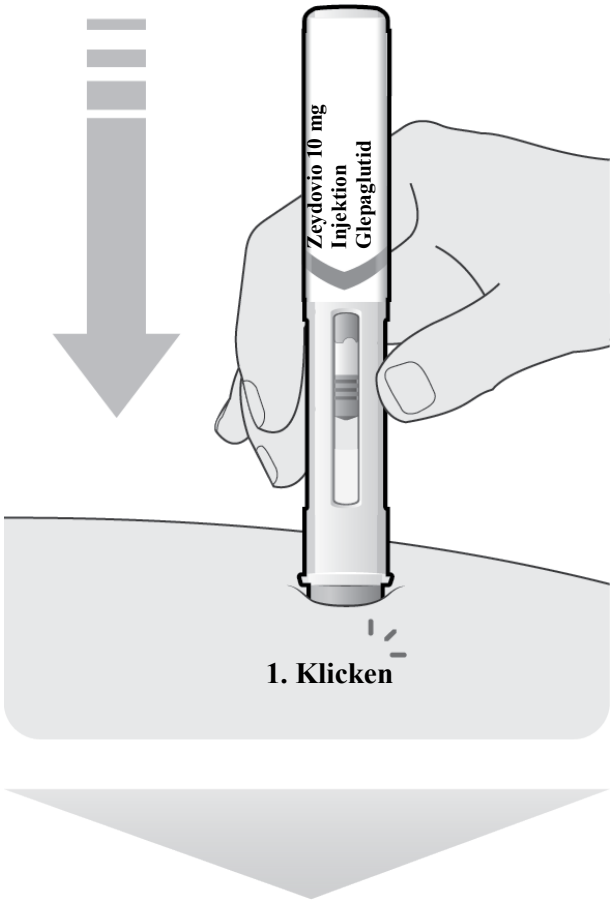


Verabreichung der Injektion

4. Injektion verabreichen (dauert 5–10 Sekunden)

a. Drücken Sie den Pen gerade nach unten und halten Sie ihn gegen die Haut gedrückt, bis der Nadelschutz nicht mehr zu sehen ist.

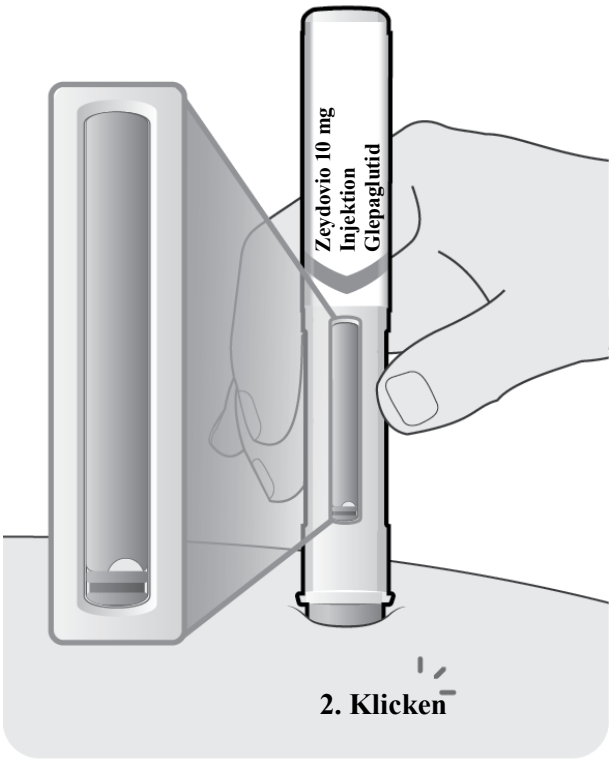
Möglicherweise hören Sie ein Klicken.



b. Halten Sie den Pen so lange gedrückt, bis der gelbe Balken das Sichtfenster ausfüllt. Vergewissern Sie sich, dass sich der gelbe Balken nicht mehr bewegt.

Sie hören möglicherweise ein zweites Klicken.

Den Pen während der Injektion **nicht** bewegen, drehen oder den Winkel ändern.

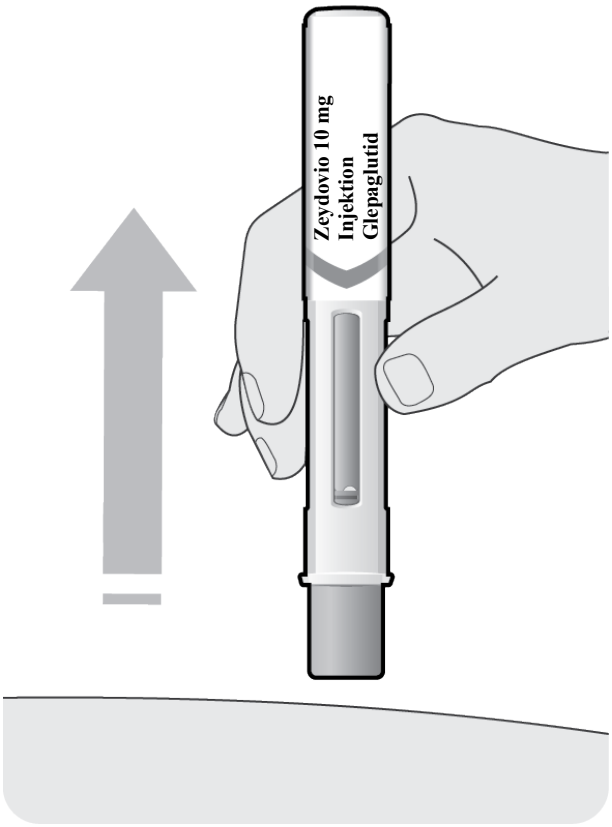


2. Klicken

c. Heben Sie den Pen langsam gerade nach oben von der Haut ab. Nach dem Anheben gleitet der Nadelschutz über die Nadel und verriegelt.

Den Pen **erst dann** entfernen, wenn die vollständige Dosis verabreicht wurde.

Versuchen Sie **nicht** , die transparente Kappe wieder aufzusetzen.



Entsorgung des gebrauchten Pens	
Weitere Informationen Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Entsorgen Sie den gesamten gebrauchten Pen in einem Kanülenabwurfbehälter.	