ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeydovio 10 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 10 mg de glepaglutida (en forma de acetato) en 0,5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección)

Solución transparente incolora con un pH de 6,5-7,5 y una osmolalidad de 200-380 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zeydovio está indicado para el tratamiento de adultos con síndrome del intestino corto (SIC). Los pacientes deben encontrarse estables tras de un periodo de adaptación intestinal después de la intervención quirúrgica.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC.

El tratamiento con Zeydovio no debe iniciarse hasta que sea razonable suponer que el paciente se encuentra estable tras un periodo de adaptación intestinal y hasta que se haya optimizado el soporte nutricional y de líquidos por vía parenteral del paciente. Además, antes de comenzar el tratamiento, se debe realizar una colonoscopia de todo el colon y una endoscopia digestiva alta (o una prueba de diagnóstico por la imagen alternativa) con extirpación de pólipos cuando corresponda (ver sección 4.4).

Posología

Adultos

La dosis recomendada de glepaglutida es de 10 mg administrados dos veces por semana.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Si no se consigue una mejoría general después de estos 6 meses, se debe considerar la posibilidad de cambiar a un tratamiento alternativo o suspender por completo el tratamiento con análogos del GLP-2.

Se recomienda continuar el tratamiento en los pacientes que hayan podido prescindir de la nutrición parenteral.

Dosis omitida
Si se omite una dosis, Zeydovio se debe inyectar lo antes posible y la siguiente dosis se debe administrar el día que corresponda según la pauta establecida. No se deben administrar dos dosis el mismo día.

Seguimiento del tratamiento
La evaluación clínica debe tener en cuenta los objetivos individuales del tratamiento y las preferencias del paciente. La eficacia y la seguridad se deben vigilar estrechamente y de forma continua en todos los pacientes, de acuerdo con las guías de práctica clínica. El peso y el estado nutricional del paciente se deben controlar atentamente durante el tratamiento con glepaglutida para garantizar un soporte nutricional adecuado.

Se recomienda una colonoscopia de seguimiento y una endoscopia digestiva alta (o una prueba de diagnóstico por la imagen alternativa) una vez al año durante los primeros 2 años después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, al menos cada 5 años (ver sección 4.4).

Interrupción del tratamiento
La interrupción del tratamiento con glepaglutida puede provocar un desequilibrio hidroelectrolítico. Se recomienda vigilar el equilibrio hidroelectrolítico en los pacientes que interrumpan el tratamiento con glepaglutida (ver sección 4.4). El tratamiento con glepaglutida se debe interrumpir si no se consigue una mejoría general del estado del paciente.

Persona de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada). No se dispone de datos en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener precaución si se trata a estos pacientes con glepaglutida (ver sección 5.2).

Insuficiencia intestinal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes que consigan la autonomía enteral durante el tratamiento con glepaglutida. Se dispone de datos clínicos limitados sobre el inicio del tratamiento con glepaglutida en los pacientes con SIC e insuficiencia intestinal.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de glepaglutida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Únicamente por vía subcutánea.

Zeydovio se debe administrar dos veces por semana en forma de inyección subcutánea, con un intervalo de 3-4 días entre las dosis, utilizando la pluma precargada de dosis única.

Zeydovio se debe inyectar por vía subcutánea en el abdomen o el muslo utilizando la pluma precargada. Se recomienda alternar los lugares de inyección dentro de la zona de administración elegida (muslo o abdomen).

Para consultar la información sobre la manipulación antes de la administración, ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento, ver las «Instrucciones de uso» que figuran al final del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Neoplasia maligna activa o sospecha de neoplasia maligna.

Pacientes con antecedentes de neoplasias malignas en el tubo digestivo, así como en el sistema hepatobiliar o el páncreas, en los últimos cinco años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neoplasia colorrectal
Se debe realizar una colonoscopia con extirpación de pólipos en el momento de iniciar el tratamiento con glepaglutida. Se recomienda realizar una colonoscopia una vez al año durante los primeros 2 años después de iniciar el tratamiento y, posteriormente, como mínimo cada 5 años. Se debe evaluar individualmente la necesidad de aumentar la frecuencia del seguimiento en función de las características y las enfermedades concurrentes del paciente. Ver también sección 5.1. Si se detecta un pólipo, se recomienda seguir las guías vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe interrumpir el tratamiento con glepaglutida (ver sección 4.3).

Neoplasia gástrica y del intestino delgado
Se han notificado pólipos en el estómago y el intestino delgado en ensayos clínicos con análogos del péptido similar al glucagón de tipo 2 (GLP-2) (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda realizar una endoscopia digestiva alta u otra prueba de diagnóstico por la imagen al iniciar el tratamiento con glepaglutida, una vez al año durante los primeros 2 años de tratamiento y, posteriormente, como mínimo cada 5 años. Si se detecta un pólipo, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna digestiva, se debe interrumpir el tratamiento con glepaglutida (ver sección 4.3).

Estenosis u obstrucción intestinal
Se han notificado casos de estenosis u obstrucción intestinal en ensayos clínicos con glepaglutida (ver sección 4.8). En los pacientes que presenten estenosis u obstrucción intestinal, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con glepaglutida. El tratamiento con glepaglutida se puede reanudar cuando se resuelva el cuadro obstructivo, si está clínicamente indicado. En caso de estenosis intestinal u obstrucción del estoma recurrentes, se debe reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento con glepaglutida.

Colecistopatía y biliopatía
Se han notificado casos de colecistitis, colangitis (ver sección 4.8) y colelitiasis en ensayos clínicos con análogos del GLP-2. Se recomienda vigilar la función hepatobiliar. Si se observan cambios de trascendencia clínica, se recomienda realizar una evaluación adicional que incluya pruebas de diagnóstico por la imagen de la vesícula biliar o las vías biliares y se debe reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento con glepaglutida.

Pancreatopatía
Se ha notificado casos de pancreatitis en ensayos clínicos con glepaglutida (ver sección 4.8). En caso de pancreatitis, se debe reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento.

Desequilibrio hidroelectrolítico
Para evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es necesario ajustar con cuidado el soporte parenteral en los pacientes tratados con glepaglutida. Se debe vigilar atentamente el equilibrio hidroelectrolítico durante todo el tratamiento, especialmente al iniciarlo y después de su interrupción.

Se han notificado casos de sobrecarga de líquidos en ensayos clínicos con glepaglutida (ver sección 4.8). Se debe vigilar la aparición de sobrecarga de líquidos en los pacientes, especialmente en

los que presentan enfermedades cardiovasculares (como insuficiencia cardiaca e hipertensión), y se les debe indicar que se pongan en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, hinchazón de la cara, hinchazón de los tobillos o disnea. Si se produce una sobrecarga de líquidos de interés clínico, se debe ajustar el soporte parenteral.

Deshidratación
Los pacientes con SIC son propensos a la deshidratación, que puede provocar insuficiencia renal aguda. En los pacientes tratados con glepaglutida, el soporte parenteral se debe reducir con cautela y no se debe interrumpir bruscamente. El equilibrio hídrico del paciente se debe evaluar después de reducir el soporte parenteral y realizar el ajuste correspondiente, si es necesario.

Interrupción del tratamiento
La interrupción del tratamiento con glepaglutida puede provocar un desequilibrio hidroelectrolítico. Se recomienda vigilar el estado hidroelectrolítico en los pacientes que interrumpan el tratamiento con glepaglutida.

Medicamentos concomitantes
Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran el ajuste de dosis o que tengan un índice terapéutico estrecho, debido al posible aumento de la absorción (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Teniendo en cuenta el efecto farmacodinámico de glepaglutida, existe la posibilidad de una mayor absorción de los medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Se recomienda aumentar la vigilancia clínica o analítica de los medicamentos que tengan un índice terapéutico estrecho o que requieran vigilancia clínica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de glepaglutida en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de glepaglutida durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si glepaglutida/metabolitos se excretan en la leche materna.

No se ha detectado glepaglutida o sus metabolitos en la sangre de crías de 4 días de edad de ratas hembra que recibiron glepaglutida.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Zeydovio durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de glepaglutida en la fertilidad humana. Los datos en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zeydovio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son, en orden decreciente de frecuencia, reacciones en la zona de inyección (61 %), complicaciones de un estoma gastrointestinal (32,3 %, calculado en los pacientes con un estoma), dolor abdominal (30,9 %), náuseas (22 %), retención de líquidos / sobrecarga de líquidos (17,1 %), vómitos (14,6 %) y distensión abdominal (12,2 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas asociadas con glepaglutida obtenidas de tres ensayos clínicos de fase III (dos ensayos comparativos con placebo con grupos paralelos y un ensayo abierto con un solo grupo). En estos ensayos, 123 pacientes con SIC, de edades comprendidas entre 18 y 82 años, recibieron 10 mg de glepaglutida una vez a la semana o dos veces a la semana durante un máximo de cuatro años y medio.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos y sistema del MedDRA y la categoría de frecuencia definida de la siguiente manera:
muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación de órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Retención de líquidos / sobrecarga de líquidos*		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Dolor abdominal Distensión abdominal Náuseas	Estenosis u obstrucción intestinal* Pancreatitis Pólipo colorrectal Pólipos gástricos Estreñimiento	Pólipo duodenal
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis	Colangitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección*		

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicaciones de un estoma gastrointestinal*		

* ver sección a continuación «Descripción de determinadas reacciones adversas»

Descripción de determinadas reacciones adversas

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones adversas como hipersensibilidad, erupción en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección y erupción eritematosa en el 9,8 % de los pacientes en ensayos clínicos con glepaglutida. La mayoría de las reacciones fueron leves, localizadas y de corta duración. Tres acontecimientos posiblemente fueron indicativos de una reacción de hipersensibilidad generalizada a glepaglutida, pero ninguno fue indicativo de anafilaxia o reacción cutánea adversa grave (RCAG).

Retención de líquidos / sobrecarga de líquidos
Se produjeron reacciones adversas relacionadas con la retención o la sobrecarga de líquidos en el 17,1 % de los pacientes de los ensayos clínicos. Estas reacciones incluyeron edema periférico, hipervolemia, retención de líquidos y edema generalizado.

Estenosis u obstrucción intestinal
Se produjeron reacciones adversas relacionadas con la estenosis u obstrucción intestinal en el 8,9 % de los pacientes. Los acontecimientos incluyeron obstrucción intestinal, estenosis intestinal, obstrucción del intestino delgado y subíleo.

Reacciones en la zona de inyección
Se notificaron reacciones en la zona de inyección en el 61 % de los pacientes tratados con glepaglutida. Las reacciones incluyeron síntomas como induración de la zona de inyección, moretón o hematoma en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, parestesia de la zona de inyección, hinchazón de la zona de inyección, erupción en la zona de inyección y prurito en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección fueron generalmente leves.

Complicaciones del estoma
Se notificaron complicaciones del estoma en el 32,3 % de los pacientes con un estoma tratados con glepaglutida. En aproximadamente el 14 % de los acontecimientos, estas complicaciones dieron lugar a una intervención quirúrgica. Las complicaciones del sitio del estoma informadas con mayor frecuencia fueron edema de intensidad leve o moderada o aumento de tamaño del pezón del estoma. Otras complicaciones del sitio del estoma incluyen eritema, hemorragia, ulceración, infección, irritación y dolor.

Inmunogenia

Se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) en el 88 % de los pacientes tratados con glepaglutida. Los AAF (incidencia y títulos) alcanzaron su máximo después de 12-24 semanas de tratamiento y posteriormente mostraron una tendencia descendente al continuar el tratamiento con glepaglutida. Del mismo modo, se observó que la reactividad cruzada de los AAF con el GLP-2 humano, detectada en el 26 % de los pacientes, desaparecía con el tiempo al continuar el tratamiento con glepaglutida.

No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de la AAF sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de glepaglutida durante un periodo de tratamiento de hasta cuatro años y medio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La dosis máxima de glepaglutida estudiada durante el desarrollo clínico fue de 96 mg, administrados por vía subcutánea en una sola dosis a voluntarios sanos. La dosis máxima de glepaglutida en pacientes fue de 20 mg diarios, inyectados por vía subcutánea durante 14 días. No se observaron reacciones adversas sistémicas inesperadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, productos varios para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX26

Mecanismo de acción

Glepaglutida es un análogo del GLP-2 de acción prolongada. Glepaglutida consta de 39 aminoácidos. Cuando se inyecta glepaglutida por vía subcutánea, forma un depósito en el tejido subcutáneo, desde el que se liberan glepaglutida y sus dos metabolitos principales (ambos agonistas del GLP-2 farmacológicamente activos).

El GLP-2 es un péptido secretado por las células L, localizadas predominantemente en el íleon distal y el colon. El GLP-2 posee propiedades intestinotróficas y se sabe que aumenta el flujo sanguíneo intestinal y portal e inhibe la secreción de ácido gástrico y la motilidad intestinal. En estudios preclínicos, se ha demostrado que glepaglutida favorece el crecimiento, lo que da lugar a un aumento del grosor de la mucosa y de la longitud del intestino.
En un ensayo clínico de fase II en pacientes con SIC, glepaglutida produjo un aumento de la altura del epitelio intestinal y de la profundidad de las criptas.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos funcionales *in vitro*, glepaglutida es un agonista del receptor del GLP-2 con alta afinidad, con actividad sobre el receptor en el rango picomolar. La actividad agonista de glepaglutida está respaldada por datos *in vivo* que muestran un aumento significativo de la masa y la longitud del intestino delgado en diversas especies animales y con distintas pautas posológicas.

Debido al mecanismo de acción con sus efectos tróficos sobre la mucosa intestinal, parece existir un riesgo de aparición de neoplasias en el intestino delgado o el colon (ver sección 4.4).

Absorción intestinal
La capacidad de glepaglutida para mejorar la absorción intestinal se analizó en 18 pacientes adultos con SIC (13 con fallo intestinal y 5 con insuficiencia intestinal) utilizando dosis diarias de 0,1 mg, 1 mg, 10 mg (N = 12 por grupo de dosis) en un ensayo de búsqueda de dosis, cruzado, con enmascaramiento doble y unicéntrico de 21 días.

En un segundo ensayo (EASE-4), se evaluó el efecto de glepaglutida sobre la absorción intestinal después de 24 semanas de administración de 10 mg de glepaglutida una vez por semana en 10 pacientes con SIC (8 con fallo intestinal y 2 con insuficiencia intestinal).

En ambos ensayos se observó un aumento de interés clínico de la capacidad de absorción intestinal (incluida la absorción en peso húmedo, de energía y de electrolitos) con las dosis de 1 mg una vez al día (1 v/d), 10 mg 1 v/d y 10 mg una vez por semana (1 v/sem.). En EASE-4, para la absorción en peso húmedo, la variación media (desviación estándar [DE]) desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 398,4 (581,6) g/día y, para la absorción de energía, de 1 037,7 (1 182,2) kJ/día. Los parámetros de la capacidad de absorción intestinal aumentaron de manera similar en ambos ensayos.

Epitelio intestinal
En el ensayo EASE-1 se midieron las concentraciones plasmáticas de citrulina, un biomarcador de la activación del receptor del GLP-2 y de la masa de enterocitos. Después de 24 semanas de tratamiento, se observó un aumento dosodependiente respecto al valor basal de las concentraciones plasmáticas de citrulina en los grupos posológicos de glepaglutida en comparación con placebo.

Electrofisiología cardiaca
Con una dosis 10 veces superior a la recomendada, glepaglutida no prolongó el intervalo QT en un grado de interés clínico.

Eficacia y seguridad clínicas

Ensayo EASE-1
La eficacia y la seguridad de la dosis de 10 mg de glepaglutida administrada dos veces por semana (2 v/sem.) o una vez por semana (1 v/sem.) se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, comparativo con placebo, de tres grupos y de 24 semanas se duración (ensayo EASE-1) en 106 pacientes con SIC (aleatorizados en una proporción 1:1:1), que dependían de soporte parenteral (SP), estaban en situación estable con dicho soporte y lo necesitaban al menos 3 días por semana.

La población de pacientes tenía una media de edad de 55 años (intervalo: de 20 a 82 años); 25 pacientes tenían más de 65 años, 4 tenían más de 75 años y el 53,8 % eran mujeres. El 55 % (58/106) de los pacientes tenía un estoma. En general, el volumen de SP disminuyó con el tiempo en los tres grupos de tratamiento, observándose una clara relación dosis-respuesta y mayores reducciones cuanto más frecuente era la administración de glepaglutida. Con una dosis de 10 mg de glepaglutida administrada 2 v/sem., se observó una reducción estadísticamente significativa con respecto al valor basal del volumen de SP en comparación con placebo después de 24 semanas (tabla 2 y figura 1).

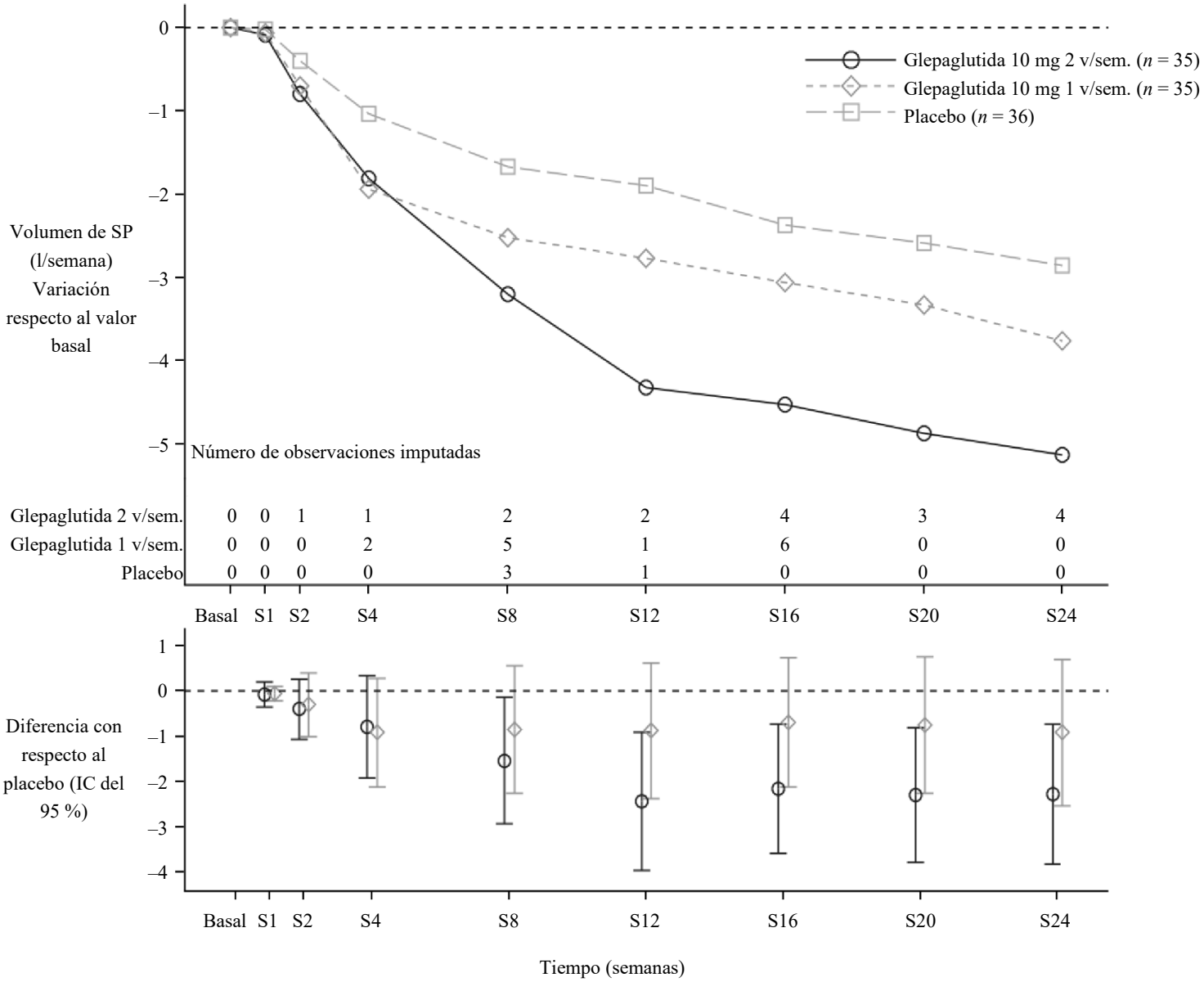
En la semana 24, un total de 9 pacientes habían podido prescindir del SP: 5 pacientes (14 %) del grupo de administración 2 v/sem. y 4 pacientes (11 %) del grupo de administración 1 v/sem., frente a ningún paciente del grupo del placebo.

La administración de 10 mg de glepaglutida 1 v/sem. no forma parte de la posología recomendada.

Tabla 2: Resultados del ensayo EASE 1 en la semana 24

Criterio de valoración	**Glepaglutida 2 v/sem. (*N* = 35)**	**Placebo (N = 36)**	**Diferencia 2 v/sem. – placebo [IC del 95 %] Valor de *p***
Variación en el volumen de SP (l/semana)	–5,1	–2,9	–2,3 [–3,8; –0,7] *p* = 0,0039
Pacientes con una reducción de al menos el 20% en el volumen semanal de SP (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] *p* = 0,0243
Pacientes con una reducción de más de 1 día del SP (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] *p* = 0,0043

***** NS: No estadísticamente significativo



Abreviaturas: 2 v/sem.: dos veces por semana; 1 v/sem.: una vez por semana; *N*: número de pacientes en la población completa de análisis; CR: *Copy Reference* (método de imputación basado en un grupo de referencia); IM: imputación múltiple; SP: soporte parenteral.
Notas: El modelo MMRM incluye como factores el grupo de tratamiento, la visita, el factor de estratificación y la interacción entre el tratamiento y la visita, y como covariable, el volumen basal de SP (l/semana). La estimación de la varianza se basa en una matriz de covarianza no estructurada dentro de cada grupo de tratamiento. Factor de estratificación: necesidades de volumen semanal de SP < 12 l/semana y ≥ 12 l/semana.

Figura 1. EASE-1: Variación en el volumen de SP (l/semana) con respecto al valor basal por visita; estimando según la estrategia de tratamiento; análisis estadístico principal (IM CR)

Ensayo EASE-2
La seguridad y eficacia clínicas a largo plazo se evalúan en 114 pacientes con SIC (96 pacientes que completaron el ensayo EASE-1 y 18 pacientes sin tratamiento previo aleatorizados directamente al ensayo EASE-2).

Se confirmaron los resultados del ensayo EASE-1, con una reducción respecto al valor basal del volumen de SP de –5,4 l/semana con la administración de 10 mg de glepaglutida 2 v/sem. a los 6 meses. Las reducciones se mantuvieron durante un máximo de 2 años, con una reducción media del volumen de SP de 6,4 l/semana en los 28 pacientes que habían completado 2 años de tratamiento con glepaglutida en una dosis de 10 mg 2 v/sem.

Se observó una reducción del SP de ≥1 día/semana en el 61,7 % de los pacientes tratados con 10 mg de glepaglutida 2 v/sem. durante 6 meses, en el 60,0 % después de 12 meses y en el 67,9 % después de 24 meses.

En el grupo de tratamiento con 10 mg de glepaglutida 2 v/sem., se observó una reducción respecto al valor basal del volumen semanal de SP de al menos el 20 % en el 74,5 % de los pacientes después de 6 meses, en el 85,7 % después de 12 meses y en el 92,9 % después de 24 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zeydovio en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del síndrome del intestino corto (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de una inyección subcutánea de glepaglutida, el tiempo que se tardó en alcanzar la exposición máxima varió de 4 a 36 h y de 4 a 24 h con la administración 1 v/sem. y 2 v/sem., respectivamente. La situación de equilibrio se alcanza después de entre 2 y 3 semanas de tratamiento con glepaglutida.

La exposición máxima en pacientes con SIC tras el tratamiento a largo plazo con 10 mg de glepaglutida 2 v/sem. durante un máximo de cuatro años y medio fue de 4 731 pmol/l (media geométrica de la $C_{máx}$, con un intervalo de [1 755; 13 510]), mientras que la dosis máxima de 96 mg de glepaglutida administrada en una sola dosis a un voluntario sano dio lugar a una exposición máxima de 73 677 pmol/l (media geométrica de la $C_{máx}$, con un intervalo de [42 934; 155 908]). No se han investigado niveles de dosis ni exposiciones más altos.

Glepaglutida se metaboliza ampliamente en el depósito subcutáneo, lo que da lugar a una baja biodisponibilidad absoluta (0,5 %) del fármaco original tras la inyección subcutánea. Desde el depósito se liberan cantidades considerables de los metabolitos activos M1 y M2 y, una vez alcanzada la situación de equilibrio, la exposición acumulada semanal (AUC_{0-168h}) a M1 y M2 supera en 1,8 y 21 veces, respectivamente, la del compuesto original con la administración 2 v/sem. Esto da lugar a una biodisponibilidad de interés farmacológico de glepaglutida considerablemente mayor que la biodisponibilidad absoluta del compuesto original.

El cociente de acumulación de glepaglutida total es de aproximadamente 1,7 con la administración 2 v/sem. Los anticuerpos antiglepaglutida tienen un efecto insignificante sobre este cociente.

Distribución

Después de la inyección intravenosa, el fármaco original tiene un volumen de distribución en equilibrio (Vd_{eq}) de 14,0 l. Se observaron volúmenes de distribución igualmente bajos tras la inyección intravenosa del fármaco original, M1 y M2, lo que indica una distribución en el espacio extracelular (según datos obtenidos en animales).

Biotransformación

Después de la inyección subcutánea de glepaglutida, se forman metabolitos activos mediante degradación proteolítica en el extremo carboxílico. La glepaglutida total comprende el fármaco original, M1 y M2. Todos los metabolitos son agonistas potentes del GLP-2 *in vitro*.

Glepaglutida, M1 y M2 se metabolizan posteriormente mediante vías catabólicas en pequeños péptidos, que a su vez se metabolizan en aminoácidos libres.

Eliminación

La principal vía de eliminación es el metabolismo proteolítico.

La semivida efectiva estimada de glepaglutida administrada en una dosis de 10 mg por vía subcutánea 2 v/sem. a pacientes con SIC es de aproximadamente 70 horas.

Después de la administración i.v. a voluntarios sanos, el aclaramiento del fármaco original fue de 5,72 l/h.

Linealidad/No linealidad

En voluntarios sanos, la exposición total (AUC) a glepaglutida aumentó de forma proporcional a la dosis tras la administración de dosis únicas de hasta 24 mg y, en situación de equilibrio, tras la administración una vez por semana de dosis comprendidas entre 5 y 10 mg.

Farmacocinética en subpoblaciones

Según los datos observados y el análisis farmacocinético (FC) poblacional, la edad (intervalo estudiado: 18-82 años), el sexo, el peso corporal (intervalo estudiado: 42,4-107 kg), la raza y la presencia de insuficiencia renal (leve, moderada o grave) no tienen un efecto de trascendencia clínica sobre la farmacocinética.

Insuficiencia renal

En un ensayo de fase I se investigó el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de glepaglutida tras la administración subcutánea de 10 mg de glepaglutida. La insuficiencia renal grave / insuficiencia renal terminal no tuvo ningún efecto de interés clínico sobre la farmacocinética de glepaglutida. Ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

Según el análisis FC poblacional, no se observa ningún cambio de interés clínico en la farmacocinética de glepaglutida en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Ver sección 4.2.

Interacciones farmacológicas

En los estudios *in vitro* se ha observado que glepaglutida no tiene capacidad para inhibir o inducir las enzimas del CYP450, ni para inhibir las proteínas humanas transportadoras de fármacos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones. En ratones, glepaglutida no indujo crecimiento neoplásico en el tubo digestivo. En ratas, se observaron adenomas y adenocarcinomas en el duodeno a partir de la dosis más baja de 0,2 mg/kg al día, correspondiente a niveles de exposición de al menos 4 veces la exposición en seres humanos.

Se observaron fibrosarcomas en las zonas de inyección con todos los niveles de dosis en ratas y ratones macho y se considera que constituyen una respuesta a la irritación e inflamación crónicas de los tejidos en roedores. Estos tumores no se observaron en las hembras y probablemente tengan una pertinencia escasa para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Manitol
L-arginina (para ajuste del pH)
Ácido acético (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar. Mantener alejado del elemento refrigerante.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de solución en una jeringa precargada de vidrio (vidrio de tipo I) con una aguja de acero inoxidable de calibre 29 acoplada, un protector de aguja rígido (polipropileno) y un émbolo de goma (bromobutilo).

La jeringa precargada está montada en una pluma precargada desechable fabricada en policarbonato (PC), polioximetileno (POM) y acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS).

Envase de 1 pluma precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación

La pluma precargada de dosis única es para un solo uso.

La pluma precargada debe ser utilizada por una sola persona.

Zeydovio no se debe utilizar si la solución no es transparente e incolora y no está exenta de partículas visibles.

Zeydovio no se debe utilizar si se ha congelado.

Se deben seguir atentamente las «Instrucciones de uso» del medicamento que figuran al final del prospecto.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2075/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dinamarca

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR – PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeydovio 10 mg solución inyectable en pluma precargada
glepaglutida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 10 mg de glepaglutida (en forma de acetato) en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, manitol, L-arginina, ácido acético, agua para preparaciones inyectables.
Consultar el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
1 pluma precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar. Mantener alejado del elemento refrigerante.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2075/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zeydovio

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA – PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zeydovio 10 mg inyectable
glepaglutida
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

Zealand Pharma A/S

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zeydovio 10 mg solución inyectable en pluma precargada
glepaglutida

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zeydovio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zeydovio
3. Cómo usar Zeydovio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zeydovio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zeydovio y para qué se utiliza

Zeydovio contiene el principio activo glepaglutida. Se utiliza para tratar a adultos con síndrome del intestino corto (SIC). El SIC es una enfermedad que se produce cuando una persona ha perdido una parte considerable del intestino delgado debido a una intervención quirúrgica o una enfermedad. Como el intestino delgado se encarga de absorber los nutrientes, los líquidos y las vitaminas de los alimentos, cuando su longitud es menor, el organismo no puede absorber una cantidad suficiente de las sustancias que necesita.

El principio activo en Zeydovio, glepaglutida, está diseñado para imitar una hormona del organismo llamada péptido similar al glucagón de tipo 2 (GLP-2), que ayudar a mantener la salud de los intestinos. De este modo, se favorece la absorción de los nutrientes y líquidos de los alimentos y las bebidas en los intestinos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zeydovio

No use Zeydovio
- si es alérgico a glepaglutida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene cáncer o se sospecha que pueda tenerlo.
- si ha tenido cáncer en el tubo digestivo (conjunto de órganos que digieren los alimentos, absorben los nutrientes y eliminan los desechos del organismo) en los últimos 5 años. También si ha tenido cáncer de hígado, vesícula biliar, vías biliares o páncreas.

No use Zeydovio si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Zeydovio.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Zeydovio:

- si tiene la función hepática gravemente disminuida.
- si tiene una enfermedad que afecta al corazón o a los vasos sanguíneos (enfermedad cardiovascular), como tensión arterial alta (hipertensión) o debilidad del corazón (insuficiencia cardiaca). Algunos signos pueden ser un aumento repentino de peso, hinchazón de la cara o los tobillos o falta de aliento (disnea).

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores o tiene dudas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Zeydovio. Su médico tendrá en cuenta estos factores cuando le recete este medicamento.

Controles médicos antes y durante el tratamiento con Zeydovio

Pueden aparecer pólipos en el interior del estómago, el intestino delgado y el intestino grueso (colon). Para comprobar si tiene pólipos, se realiza una exploración del estómago y los intestinos mediante una endoscopia.

Antes de empezar a usar Zeydovio, su médico le examinará el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso (colon) para comprobar si tiene pólipos. Si se encuentran pólipos, se extirparán.

Se recomienda que su médico realice estas exploraciones una vez al año durante los dos primeros años después de iniciar el tratamiento con Zeydovio y, posteriormente, al menos una vez cada cinco años.

Si se detecta cáncer en un pólipo, su médico le pedirá que deje de usar el medicamento.

Estrechamiento u obstrucción intestinal: Se han notificado casos de estrechamiento u obstrucción intestinal con glepaglutida. Si presenta un estrechamiento o una obstrucción intestinal, su médico le pedirá que deje de usar Zeydovio durante un tiempo. Es posible que pueda volver a usarlo una vez que el problema se haya resuelto, si su médico lo considera adecuado. Si el estrechamiento o la obstrucción intestinal vuelven a aparecer, su médico deberá valorar si debería continuar el tratamiento con Zeydovio.

Enfermedades de la vesícula biliar y de las vías biliares: Se han notificado casos de inflamación de la vesícula biliar, inflamación de las vías biliares y cálculos biliares en pacientes que usan medicamentos de la misma clase que Zeydovio. Su médico vigilará el funcionamiento del hígado y la vesícula biliar. Si se detecta algún cambio preocupante, su médico puede solicitar una exploración de la vesícula biliar o las vías biliares mediante técnicas de imagen y valorará si debería continuar el tratamiento con Zeydovio.

Inflamación del páncreas (pancreatitis): Se han notificado casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) en pacientes tratados con Zeydovio. Si presenta pancreatitis, su médico decidirá si debería continuar el tratamiento con Zeydovio.

Líquidos y electrolitos del organismo

Su médico controlará los líquidos y los electrolitos de su organismo, especialmente cuando inicie o interrumpa el tratamiento con Zeydovio. Este control es necesario porque un desequilibrio puede provocar una sobrecarga de líquidos (cuando el organismo tiene más líquido del que puede soportar) o deshidratación (cuando el organismo no tiene suficiente líquido).

Si tiene una enfermedad del corazón (como insuficiencia cardiaca o tensión arterial alta), su médico vigilará si presenta signos de acumulación de líquido en el organismo. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si observa un aumento repentino de peso, hinchazón de la cara o los tobillos o dificultad para respirar. Puede ser necesario ajustar el aporte que recibe por gotero (soporte intravenoso) si la acumulación de líquido se convierte en un problema.

El aporte que recibe por gotero (soporte intravenoso) se debería reducir gradualmente y no debería detenerse de repente, ya que esto puede aumentar el riesgo de deshidratación. La deshidratación puede provocar problemas renales agudos. Póngase en contacto con su médico si observa síntomas de deshidratación, como tener mucha sed, sentirse mareado o aturdido, tener la boca seca u orinar menos de lo habitual o con un color más oscuro. Puede ser necesario ajustar el aporte que recibe por gotero.

Otros controles

Su médico prestará especial atención a controlar:
- el funcionamiento del intestino;
- si presenta signos que indiquen problemas en el hígado, la vesícula biliar, las vías biliares y el páncreas.

Si su médico observa cambios importantes, puede ser necesario realizar otros controles para decidir si debería continuar el tratamiento con Zeydovio.

Niños y adolescentes
Zeydovio no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Zeydovio
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Zeydovio puede aumentar la absorción intestinal de otros medicamentos, especialmente de aquellos que tienen un margen estrecho entre la dosis segura y la dosis perjudicial. Es posible que su médico tenga que modificar la dosis de otros medicamentos que esté utilizando.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, es preferible evitar el uso de Zeydovio.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Zeydovio no afecta a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo usar Zeydovio

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. El tratamiento lo iniciará un médico con experiencia en el tratamiento del síndrome de intestino corto.

La dosis recomendada de Zeydovio es de 10 mg dos veces por semana, dejando un intervalo de 3 a 4 días entre las dosis.

Zeydovio está disponible en una pluma precargada de una sola dosis.

- Inyecte la dosis de 10 mg de Zeydovio bajo la piel (inyección subcutánea) en la zona del estómago (abdomen) o en los muslos.
- No inyecte Zeydovio en una vena ni en un músculo.
- Cada vez que use Zeydovio, elija un lugar diferente al de la última inyección.
- No comparta la pluma con otras personas.

Antes de utilizar la pluma precargada, lea y siga atentamente las «Instrucciones de uso» incluidas al final de este prospecto.

Si usa más Zeydovio del que debe
Si se inyecta más Zeydovio del que debe, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Zeydovio
Si olvida una dosis, adminístresela en cuanto se acuerde. Adminístrese la siguiente dosis según lo previsto originalmente. No se administre 2 dosis el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Zeydovio
Siga usando este medicamento durante el tiempo que le indique su médico. No deje de usar este medicamento sin consultar a su médico, ya que interrumpirlo de forma repentina puede alterar el equilibrio de líquidos de su organismo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Póngase en contacto inmediatamente con su médico o con el servicio de urgencias si presenta alguno de los siguientes síntomas: dificultad repentina para respirar o falta de aliento; hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta; opresión en la garganta o dificultad para tragar; erupción intensa, urticaria o picazón, especialmente si son generalizados; mareo; desfallecimiento o desmayo; latidos cardiacos rápidos o irregulares. Estos síntomas pueden poner en peligro la vida y requieren tratamiento inmediato.
- Estenosis u obstrucción intestinal (estrechamiento u oclusión o del intestino). Póngase en contacto inmediatamente con su médico o con el servicio de urgencias si presenta síntomas como dolor intenso de estómago, vómitos, retortijones, hinchazón del abdomen o alrededor del estoma y estreñimiento.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Póngase en contacto inmediatamente con su médico o con el servicio de urgencias si presenta dolor intenso en la zona superior del abdomen, náuseas, vómitos, dolor que empeora después de comer y fiebre.
- Disminución del flujo de bilis desde la vesícula biliar o inflamación de la vesícula biliar (colecistitis). Póngase en contacto con su médico o con el servicio de urgencias si presenta síntomas como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, picazón, orina de color oscuro y heces de color claro, o dolor en la parte superior derecha o central del abdomen.

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Infección o inflamación de las vías biliares (colangitis). Póngase en contacto con su médico o con el servicio de urgencias si presenta fiebre y escalofríos, dolor en la parte superior derecha del abdomen, coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina oscura y heces pálidas o de color arcilla, náuseas o vómitos, o sensación de debilidad intensa o malestar general.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Retención de líquidos / sobrecarga de líquidos
- Vómitos
- Dolor de vientre (abdominal)
- Flatulencia (distensión abdominal)
- Sensación de ganas de vomitar (náuseas)
- Enrojecimiento, dolor o hinchazón en la zona de inyección
- Complicaciones de un estoma (una abertura artificial para la eliminación de desechos), dolor en el estoma, hinchazón del estoma, enrojecimiento y úlcera del estoma.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Pólipos (pequeños crecimientos anormales) en el intestino grueso (colorrectales)
- Pólipos en el estómago (gástricos)
- Estreñimiento

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Pólipos en la primera porción del intestino delgado (duodenales)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zeydovio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta de la pluma precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.
No congelar. Mantener alejado del elemento refrigerante.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si la solución no parece transparente, incolora y exenta de partículas visibles.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Deseche la pluma usada completa en un recipiente para objetos cortopunzantes.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zeydovio
El principio activo es glepaglutida (en forma de sal de acetato). Cada pluma precargada de una sola dosis contiene 10 mg de glepaglutida (en forma de acetato) en 0,5 ml de solución.
Los demás componentes son: L-histidina, manitol, L-arginina, ácido acético y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase
Zeydovio es una solución transparente e incolora.

Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución en una jeringa de vidrio (vidrio de tipo I) con una aguja de acero inoxidable de calibre 29 acoplada, un protector de aguja rígido (polipropileno) y un émbolo de goma (bromobutilo).

La jeringa precargada está montada en una pluma precargada desechable fabricada en policarbonato (PC), polioximetileno (POM) y acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS).

Envase de 1 pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCCIONES DE USO

Zeydovio 10 mg solución inyectable en pluma precargada
glepaglutida

Lea estas instrucciones antes de utilizar la pluma. Siga atentamente las instrucciones durante la inyección.

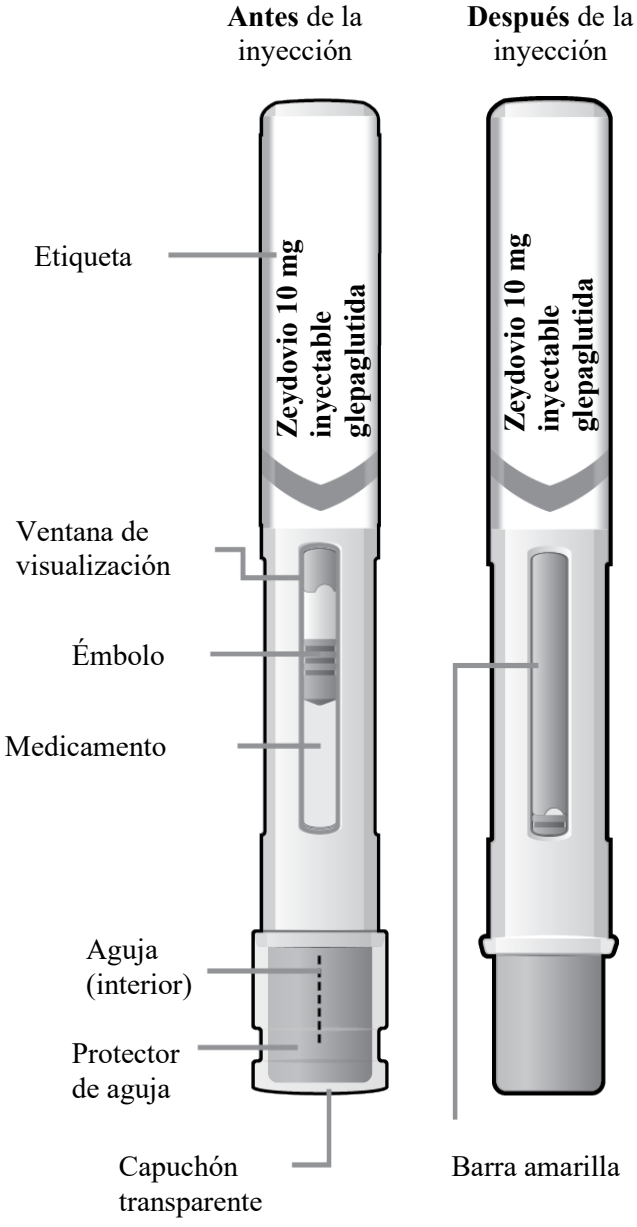
Cada pluma precargada de Zeydovio contiene 1 dosis de 10 mg de glepaglutida, que se debe inyectar bajo la piel (inyección subcutánea).

La pluma es de un solo uso y no se puede reutilizar.

La pluma tiene una ventana de visualización que permite comprobar el medicamento y controlar el progreso de la inyección.

Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Partes de la pluma



Después de la inyección, la barra amarilla llenará la ventana de visualización. El protector de aguja se deslizará hacia abajo, cubrirá la aguja y quedará bloqueado.

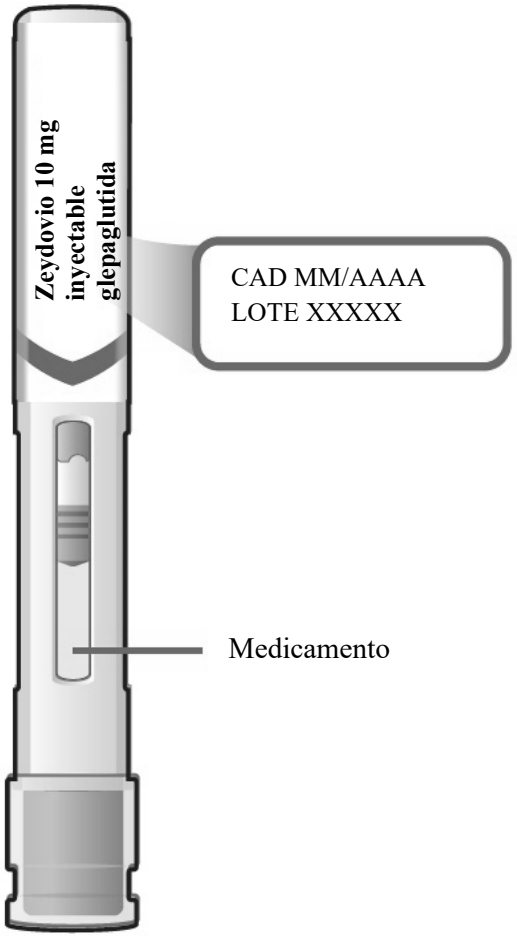
Información importante

- **No** reutilice la pluma.
- **Nunca comparta** la pluma con otras personas.
- **No** use la pluma si:
  - falta el capuchón transparente o no está bien colocado;
  - la pluma parece estar dañada;
  - ha pasado la fecha de caducidad (CAD) (impresa en la etiqueta y en la caja).
- **No** retire el capuchón transparente hasta que vaya a administrar la inyección.

Conservación

Consulte la sección 5 del prospecto «Conservación de Zeydovio».

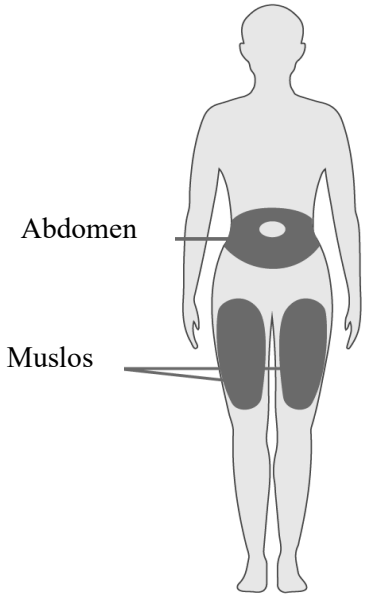
Mantenga la pluma fuera de la vista y del alcance de los niños.

Preparación de la inyección	
1. Compruebe la pluma Compruebe lo siguiente: ✓ El nombre del medicamento es correcto ✓ El medicamento es transparente y NO contiene partículas (es normal que haya burbujas de aire) ✓ La fecha de caducidad (CAD) NO ha pasado ✓ No presenta signos de daños.	

2. Seleccione y limpie la zona de inyección

a. Elija un lugar para la inyección en los muslos o el abdomen (a una distancia mínima de 5 cm del ombligo). Seleccione un lugar diferente al de la última inyección.

> **No** administre la inyección en zonas de la piel que estén sensibles, amoratadas, enrojecidas, endurecidas, con cicatrices o con estrías.
> **No** administre la inyección a través de la ropa.



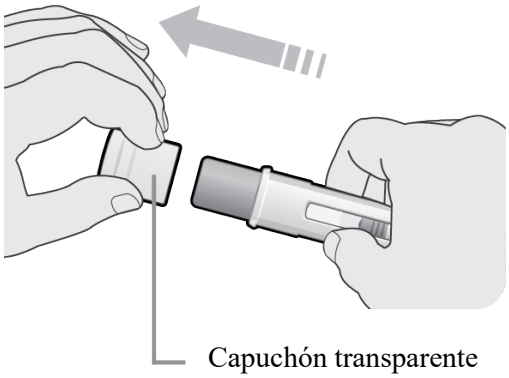
b. Quítese la ropa que cubra la zona inyección para dejar la piel al descubierto.

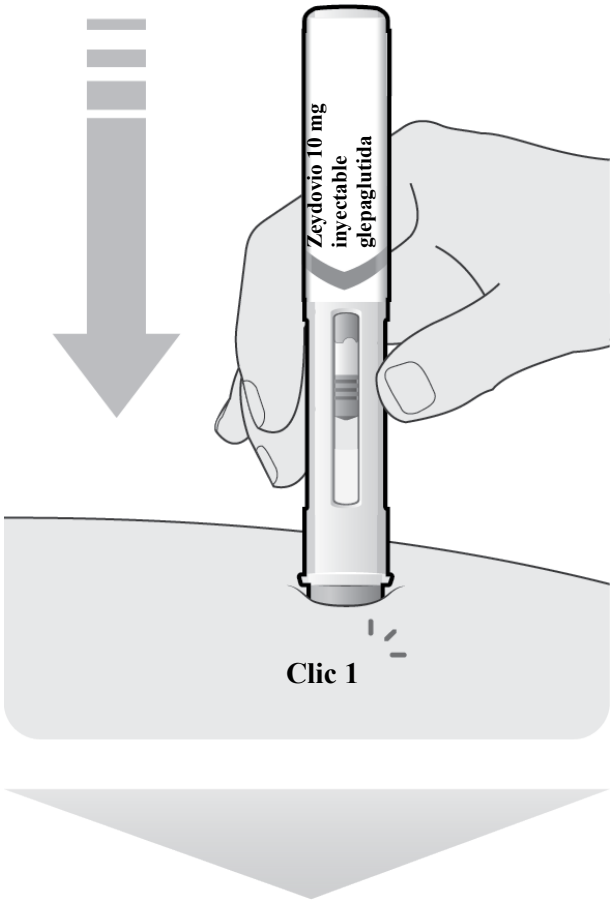
c. Limpie la zona de inyección siguiendo las indicaciones de su médico, farmacéutico o enfermero.

3. Retire el capuchón transparente

Retire el capuchón transparente tirando de él hacia fuera.
No vuelva a colocar el capuchón una vez retirado.

> Para evitar pincharse accidentalmente con la aguja**, no** toque el protector de aguja.

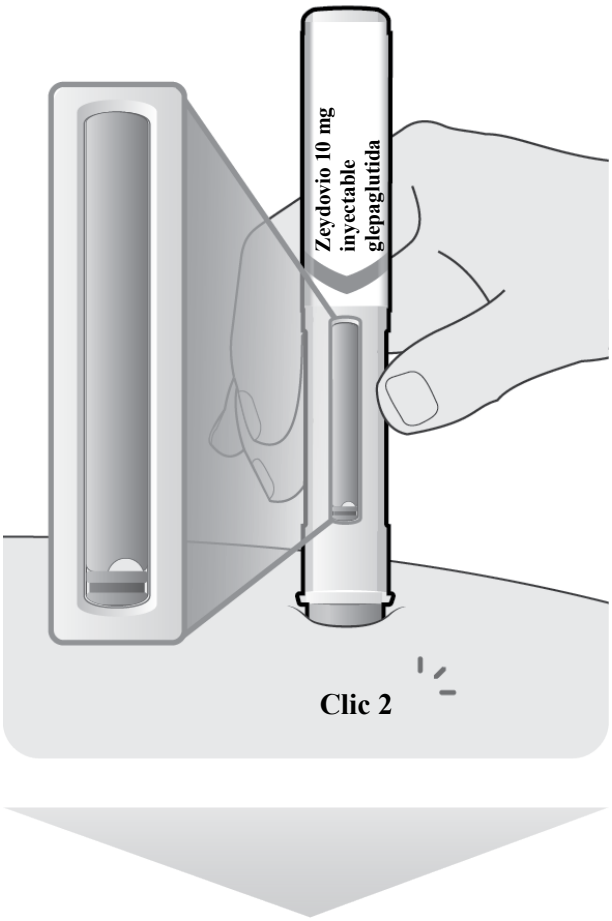


Administración de la inyección	
4. Administre la inyección (tardará entre 5 y 10 segundos) a. Apoye la pluma perpendicularmente sobre la piel, presione hacia abajo y manténgala en esa posición hasta que deje de verse el protector de la aguja. Es posible que oiga un clic.	

b. Mantenga la pluma presionada contra la piel hasta que la barra amarilla llene la ventana de visualización. Compruebe que la barra amarilla ha dejado de moverse.

Es posible que oiga un segundo clic.

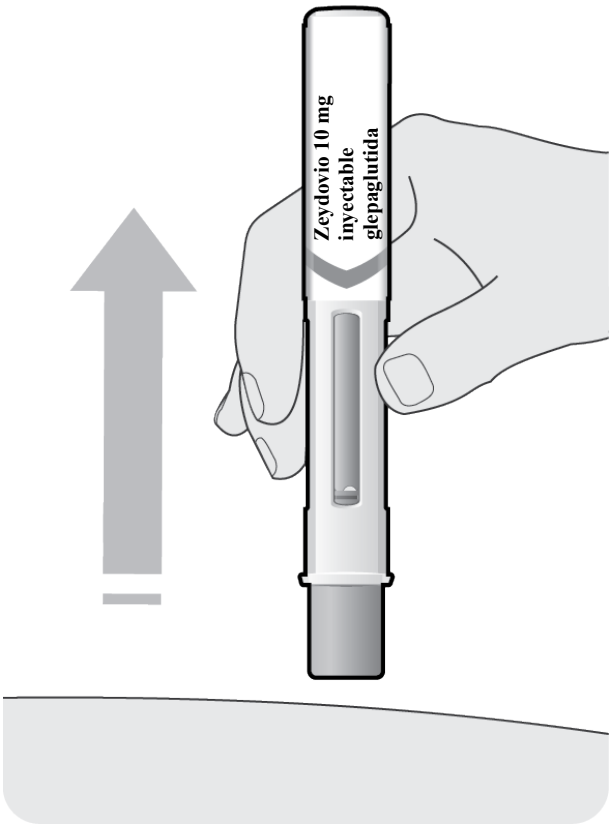
No mueva ni gire la pluma, ni cambie su ángulo durante la inyección.



c. Levante lentamente la pluma de la piel, manteniéndola recta. Al levantarla, el protector de aguja se deslizará hacia abajo, cubrirá la aguja y quedará bloqueado.

No retire la pluma hasta que se haya administrado la dosis completa.

No intente volver a colocar el capuchón transparente.



Eliminación de la pluma usada	
Otra información Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. Deseche la pluma usada completa en un recipiente para objetos cortopunzantes.	