ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Reportez-vous à la rubrique 4.8 pour savoir comment signaler les effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solution injectable Zeydovio 10 mg en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 10 mg de glépaglutide (sous forme d'acétate) dans 0,5 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide incolore avec un pH de 6,5-7,5 et une osmolalité de 200 à 380 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zeydovio est indiqué dans le traitement des adultes présentant un syndrome de du grêle court (SGC). Les patients doivent être stables après une période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgical.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du SGC.

Le traitement par Zeydovio ne doit pas être initié tant qu'il n'est pas raisonnable de supposer que le patient est stable après une période d'adaptation intestinale et tant que les apports parentéraux et le soutien nutritionnel du patient ne sont pas optimisés. En outre, une coloscopie de l'ensemble du côlon et une endoscopie gastro-intestinale supérieure (ou autre examen d'imagerie) avec ablation des polypes selon le cas (voir la rubrique 4.4) doivent être réalisées avant le début du traitement.

Posologie

Adultes

La dose recommandée de glépaglutide est de 10 mg, deux fois par semaine.

L'effet du traitement doit être évalué après 6 mois. Si aucune amélioration globale n'est obtenue après ces 6 mois, il convient d'envisager de passer à un autre traitement ou d'interrompre le traitement par analogue du GLP-2 dans son ensemble.

La poursuite du traitement est recommandée pour les patients sevrés de la nutrition parentérale.

Dose oubliée
En cas d'oubli d'une dose, la solution de Zeydovio doit être injectée dès que possible et la dose suivante doit être prise le jour prévu. Il ne faut pas administrer deux doses le même jour.

Suivi du traitement
L'évaluation clinique doit tenir compte des objectifs individuels de traitement et des préférences du patient. L'efficacité et la sécurité d'emploi doivent être étroitement surveillées chez tous les patients, de manière continue et conformément aux directives de traitement clinique. Le poids et l'état nutritionnel du patient doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par glépaglutide afin d'assurer un soutien nutritionnel approprié.

Une coloscopie de suivi et une endoscopie œsogastroduodénale (ou autre examen d'imagerie) sont recommandées une fois par an pendant les 2 premières années après le début du traitement, puis tous les 5 ans au minimum (voir la rubrique 4.4).

Arrêt du traitement
L'arrêt du glépaglutide peut entraîner un déséquilibre hydrique et électrolytique. Il est recommandé de surveiller l'état hydrique et électrolytiques chez les patients qui arrêtent le glépaglutide (voir la rubrique 4.4). Le traitement par glépaglutide doit être interrompu si aucune amélioration globale de l'état du patient n'est obtenue.

Personnes âgées
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Des précautions doivent être prises en cas de traitement de ces patients par glépaglutide (voir la rubrique 5.2).

Insuffisance intestinale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients atteignant une autonomie entérale pendant le traitement par glépaglutide. Des données cliniques limitées sont disponibles concernant l'initiation du glépaglutide chez des patients présentant un SGC présentant une insuffisance intestinale.

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité du glépaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Uniquement par voie sous-cutanée.

La solution Zeydovio doit être administrée deux fois par semaine par injection sous-cutanée avec un intervalle de 3 à 4 jours entre les doses à l'aide du stylo prérempli unidose.

La solution Zeydovio doit être injectée par voie sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse à l'aide du stylo prérempli. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection dans la zone d'administration choisie (cuisse ou abdomen).

Pour de plus amples informations sur la manipulation avant l'administration, reportez-vous à la rubrique 6.6.

Pour les instructions d'utilisation du médicament, veuillez vous référer au « Mode d'emploi » à la fin de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la rubrique 6.1

Tumeur maligne active ou suspectée

Patients ayant des antécédents de tumeurs malignes du tractus gastro-intestinal, y compris le système hépatobiliaire et le pancréas au cours des cinq dernières années

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Néoplasie colorectale
Une coloscopie avec ablation des polypes doit être réalisée au début du traitement par glépaglutide. Il est recommandé d'effectuer une coloscopie une fois par an au cours des 2 premières années après le début du traitement, puis tous les 5 ans au minimum. Une évaluation individuelle de la nécessité d'augmenter la fréquence de la surveillance doit être effectuée en fonction des caractéristiques et des comorbidités du patient. Voir également la rubrique 5.1. En cas de détection de polype, il est recommandé de suivre les directives actuelles de suivi des polypes. En cas de tumeur maligne, le traitement par glépaglutide doit être interrompu (voir la rubrique 4.3).

Néoplasie gastrique et de l'intestin grêle
Des polypes gastriques et de l'intestin grêle ont été signalés dans des études cliniques avec des analogues du GLP-2 (glucagon-like peptide-2) (voir la section 4.8). Par conséquent, une endoscopie gastro-intestinale supérieure ou un autre examen d'imagerie est recommandée au moment de commencer le traitement par glépaglutide, une fois par an pendant les 2 premières années de traitement, puis tous les 5 ans au minimum. Si un polype est détecté, il doit être retiré. En cas de tumeur gastro-intestinale maligne, le traitement par glépaglutide doit être interrompu (voir la rubrique 4.3).

Sténose ou occlusion intestinale
Des sténoses ou occlusions intestinales ont été signalées dans des études cliniques avec le glépaglutide (voir la rubrique 4.8). Chez les patients qui développent une sténose ou une occlusion intestinale, il est recommandé d'arrêter temporairement le glépaglutide. Le glépaglutide peut être repris une fois le tableau obstructif résolu, si cela est cliniquement indiqué. En cas de sténose intestinale ou d'obstruction de la stomie récurrente, la nécessité de poursuivre le traitement par glépaglutide doit être réévaluée.

Maladie de la vésicule biliaire et des voies biliaires
Des cholécystites, des cholangites (voir la rubrique 4.8) et des cholélithiases ont été signalées dans des études cliniques avec des analogues du GLP-2. Il est donc recommandé de surveiller les fonctions du foie et de la vésicule biliaire. En cas d'observation de changements cliniquement significatifs, une évaluation plus approfondie, y compris un examen d'imagerie de la vésicule biliaire ou des voies biliaires, est recommandée et la nécessité de poursuivre le traitement par glépaglutide doit être réévaluée.

Maladie du pancréas
Une pancréatite a été signalée dans des études cliniques avec le glépaglutide (voir la rubrique 4.8). En cas de pancréatite, la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée.

Déséquilibre hydrique et électrolytique
Afin d'éviter une surcharge hydrique ou une déshydratation, un ajustement minutieux du soutien parentéral est nécessaire chez les patients prenant du glépaglutide. L'équilibre électrolytique et l'état hydrique doivent être surveillés attentivement tout au long du traitement, notamment lors du traitement initial et après l'arrêt du traitement.

Une surcharge hydrique a été signalée dans des études cliniques avec le glépaglutide (voir la rubrique 4.8). Les patients, en particulier ceux souffrant de maladies cardiovasculaires (telles que l'insuffisance cardiaque et l'hypertension), doivent être surveillés afin de détecter toute surcharge hydrique éventuelle. Il est notamment conseillé de contacter leur médecin en cas de prise de poids soudaine, de gonflement du visage, des chevilles ou de dyspnée. En cas de surcharge hydrique cliniquement significative, le soutien parentéral doit être ajusté.

Déshydratation
Les patients présentant un SGC sont susceptibles de se déshydrater, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Chez les patients recevant du glépaglutide, le soutien parentéral doit être soigneusement réduit et ne doit pas être interrompu brusquement. L'équilibre hydrique du patient doit être évalué après la réduction du soutien parentéral et l'ajustement correspondant effectué, au besoin.

Arrêt du traitement
L'arrêt du traitement par glépaglutide peut entraîner un déséquilibre hydrique et électrolytique. Il est donc recommandé de surveiller l'équilibre hydrique et électrolytique chez les patients qui interrompent le traitement par glépaglutide.

Médicaments concomitants
Les patients recevant des médicaments concomitants par voie orale nécessitant un ajustement posologique ou avec une marge thérapeutique étroite doivent être surveillés de près en raison d'une absorption potentiellement accrue (voir la rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée.

Sur la base de l'effet pharmacodynamique du glépaglutide, il existe un potentiel d'augmentation de l'absorption des médicaments co-administrés par voie orale. Il est recommandé de renforcer la surveillance clinique et/ou les dosages en laboratoires des médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite ou nécessitant une surveillance clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et lactation

Grossesse

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation du glépaglutide chez les femmes enceintes.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en matière de toxicité pour la reproduction (voir la section 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du glépaglutide pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le glépaglutide/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Le glépaglutide ou ses métabolites n'ont pas été détectés dans le sang de ratons âgés de 4 jours nés de rats femelles recevant du glépaglutide.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Zeydovio pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets du glépaglutide sur la fertilité humaine. Les données chez l'animal n'indiquent aucun trouble de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La solution Zeydovio n'a aucune influence, ou une influence négligeable, sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés, par ordre décroissant, sont les suivants : réactions au site d'injection (61 %), complications de la stomie gastro-intestinale (32,3 %, sur la base des patients avec une stomie), douleurs abdominales (30,9 %), nausées (22 %), rétention d'eau/surcharge hydrique (17,1 %), vomissements (14,6 %) et distension abdominale (12,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés au glépaglutide, observés dans trois études cliniques de phase III (deux études contrôlées par placebo à bras parallèle et une étude ouverte à bras unique) sont présentés ci-dessous. Dans ces études, 123 patients présentant un SGC, âgés de 18 à 82 ans, ont été exposés à une dose de 10 mg de glépaglutide une ou deux fois par semaine pendant une période allant jusqu'à 4 ans et demi.

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence définie comme suit :
Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Très fréquent**	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention d'eau/surcharge hydrique*		
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements Douleurs abdominales Distension abdominale Nausées	Sténose ou occlusion intestinale* Pancréatite Polype colorectal Polypes gastriques Constipation	Polype duodénal
Troubles hépatobiliaires		Cholécystite	Cholangite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection*		
Blessure, empoisonnement et complications procédurales	Complications de la stomie gastro-intestinale*		

* Voir la rubrique ci-dessous « Description de certains effets indésirables »

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité
Des effets indésirables, tels qu'une hypersensibilité, une éruption cutanée au site d'injection, une urticaire au site d'injection et une éruption érythémateuse, ont été signalés chez 9,8 % des patients dans les études cliniques avec le glépaglutide. La plupart des réactions étaient légères, localisées et de courte durée. Trois événements pouvaient suggérer une réaction d'hypersensibilité généralisée au glépaglutide, mais aucun n'indiquait une anaphylaxie ou une réaction cutanée indésirable grave.

Rétention d'eau/surcharge hydrique
Des effets indésirables liés à la rétention d'eau ou à la surcharge hydrique sont survenus chez 17,1 % des patients dans les études cliniques. Ces réactions comprenaient un œdème périphérique, une hypervolémie, une rétention d'eau et un œdème généralisé.

Sténose ou occlusion intestinale
Des effets indésirables liés à une sténose ou à une occlusion intestinale sont survenus chez 8,9 % des patients. Les événements comprenaient une occlusion intestinale, une sténose intestinale, une occlusion de l'intestin grêle et une sub-occlusion intestinale.

Réactions au site d'injection
Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 61 % des patients recevant du glépaglutide. Les réactions comprenaient des symptômes tels qu'une induration, des ecchymoses ou un hématome, un érythème, une douleur, une paresthésie, un gonflement, une éruption cutanée et un prurit au site d'injection. Les réactions au site d'injection étaient généralement légères.

Complications de la stomie
Des complications de la stomie ont été signalées chez 32,3 % des patients avec une stomie traités par glépaglutide. Dans environ 14 % des cas, cela a conduit à une intervention chirurgicale. Les complications du site de la stomie les plus fréquemment signalées étaient un œdème léger à modéré/une hypertrophie du mamelon de la stomie. D'autres complications au site de la stomie comprennent un érythème, une hémorragie, une ulcération, une infection, une irritation et des douleurs.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (ADA) ont été détectés chez 88 % des patients au total traités par glépaglutide. Les ADA (incidence et titres) ont culminé après 12 à 24 semaines de traitement, suivies d'une tendance à la baisse avec la poursuite du traitement par glépaglutide. De même, la réaction croisée des ADA avec le GLP-2 humain observée chez 26 % des patients a disparu au fil du temps avec la poursuite du traitement par glépaglutide.

Aucun effet cliniquement significatif des ADA sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du glépaglutide n'a été identifié sur une durée de traitement allant jusqu'à 4 ans et demi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans l'annexe V.

4.9 Surdosage

La dose maximale de glépaglutide étudiée au cours du développement clinique était de 96 mg en une seule dose sous-cutanée administrée à des sujets en bonne santé. La dose maximale de glépaglutide chez les patients était de 20 mg par jour, injectés par voie sous-cutanée pendant 14 jours. Aucun effet indésirable systémique inattendu n'a été observé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits du tube digestif et du métabolisme, divers produits du tube digestif et du métabolisme, code ATC : A16AX26

Mode d'action

Le glépaglutide est un analogue du GLP-2 à action prolongée, composé de 39 acides aminés. Lorsque le glépaglutide est injecté par voie sous-cutanée, il forme un dépôt dans le tissu sous-cutané, à partir duquel le glépaglutide et ses deux principaux métabolites (tous deux des agonistes du GLP-2 pharmacologiquement actifs) sont libérés.

Le GLP-2 est un peptide sécrété par les cellules L principalement situées dans l'iléon distal et le côlon. Le GLP-2 possède des propriétés intestinotrophes et est connu pour augmenter le flux sanguin intestinal et portal, inhiber la sécrétion d'acide gastrique et la motilité intestinale. Dans des études non cliniques, il a été démontré que le glépaglutide favorise la croissance conduisant à une augmentation de l'épaisseur et de la longueur de l'intestin.
Dans une étude clinique de phase II menée chez des patients présentant un SGC, le glépaglutide a montré une augmentation de la hauteur de l'épithélium intestinal et de la profondeur des cryptes.

Effets pharmacodynamiques

Dans les essais fonctionnels *in vitro*, le glépaglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-2 à haute affinité, avec une activité des récepteurs dans la plage picomolaire. L'activité agoniste du glépaglutide est soutenue par des données *in vivo* montrant une augmentation significative de la masse et de la longueur de l'intestin grêle chez diverses espèces animales et selon divers schémas posologiques.

Sur la base du mode d'action avec des effets trophiques sur la muqueuse intestinale, il semble y avoir un risque de développement de néoplasie de l'intestin grêle ou du côlon (voir la rubrique 4.4).

Absorption intestinale
La capacité du glépaglutide à améliorer l'absorption intestinale a été étudiée chez 18 patients adultes présentant un SGC (13 avec une insuffisance intestinale nécessitant une nutrition parentérale et 5 avec une insuffisance intestinale n'en nécessitant pas) à l'aide de doses quotidiennes de 0,1 mg, 1 mg ou 10 mg (N=12 par groupe de dose) dans une étude de 21 jours, croisée, en double aveugle, monocentrique et à dose variable.

Dans une deuxième étude (EASE-4), l'effet du glépaglutide sur l'absorption intestinale a été évalué après 24 semaines d'administration hebdomadaire de 10 mg de glépaglutide chez 10 patients présentant un SGC (8 avec une insuffisance intestinale nécessitant une nutrition parentérale et 2 avec une insuffisance intestinale n'en nécessitant pas).

Les deux études ont montré une augmentation cliniquement significative de la capacité d'absorption intestinale (y compris l'absorption du poids humide, de l'énergie et des électrolytes) pour les doses de 1 mg une fois par jour, 10 mg une fois par jour et 10 mg une fois par semaine. Pour l'absorption du poids humide dans le cadre de l'étude EASE-4, la variation de l'écart type moyen par rapport à la valeur initiale à la semaine 24 était de 398,4 (581,6) g/jour et de 1 037,7 (1 182,2) kJ/jour pour l'absorption d'énergie. Les paramètres de la capacité d'absorption intestinale ont augmenté de manière similaire dans les deux études.

Épithélium intestinal
Les taux plasmatiques de citrulline, un biomarqueur de l'activation des récepteurs du GLP-2 et de la masse entérocytaire, ont été mesurés dans l'étude EASE-1. Une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de citrulline par rapport aux valeurs initiales a été observée pour les groupes recevant du glépaglutide par rapport au placebo après 24 semaines de traitement.

Électrophysiologie cardiaque
À une dose dix fois supérieure à la dose recommandée, le glépaglutide n'a pas prolongé l'intervalle QT dans une mesure cliniquement pertinente.

Efficacité et sécurité d'emploi cliniques

Étude EASE-1
L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une dose de 10 mg de glépaglutide deux fois par semaine (2x/sem) ou une fois par semaine (1x/sem) ont été évaluées dans une étude (EASE-1) multicentrique de 24 semaines menée en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et à trois bras chez 106 patients présentant un SGC (randomisés selon un rapport 1:1:1), dépendants et stables avec un support parentéral (SP) et nécessitant un SP au moins 3 jours par semaine.

L'âge moyen de la population de patients était de 55 ans (entre 20 et 82 ans), incluant 25 patients âgés de plus de 65 ans, 4 patients âgés de plus de 75 ans, et 53,8 % de femmes ;55 % (58/106) des patients avaient une stomie. Le volume de SP a généralement diminué au fil du temps dans les trois groupes de traitement, montrant une relation dose-réponse solide avec des réductions plus importantes lors d'administrations plus fréquentes de glépaglutide. Pour la dose de 10 mg de glépaglutide deux fois par semaine, une réduction statistiquement significative du volume de SP par rapport à la valeur initiale a été observée par rapport au placebo après 24 semaines (Tableau 2 et Figure 1).

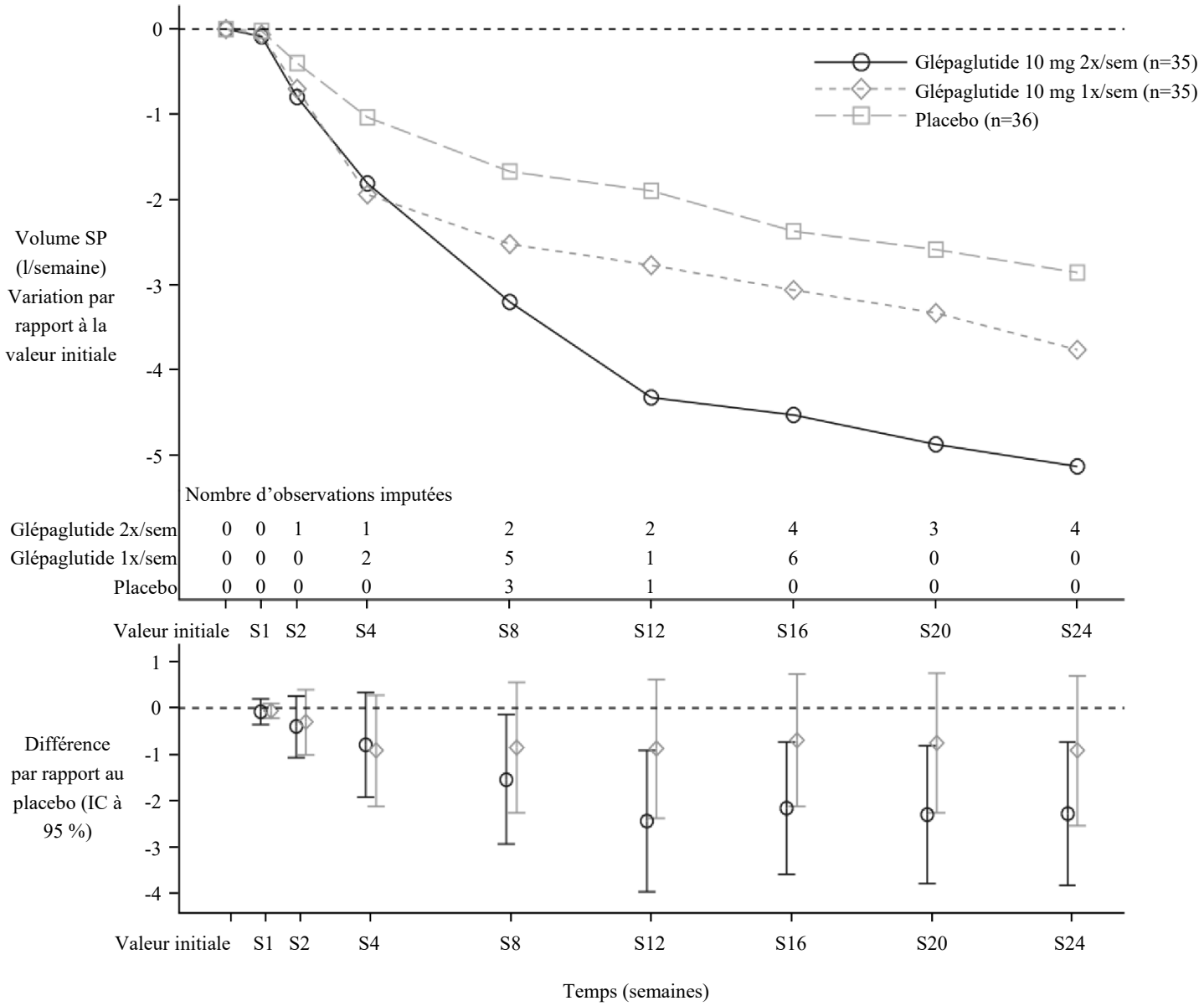
À la semaine 24, un total de 9 patients ont été sevrés, 5 patients (14 %) dans le groupe recevant la dose deux fois par semaine et 4 patients (11 %) dans le groupe la recevant une fois par semaine contre aucun patient dans le groupe placebo.

La dose de 10 mg de glépaglutide une fois par semaine n'est pas recommandée.

Tableau 2 : Résultats de l'étude EASE 1 à la semaine 24

Critère d'évaluation	**Glépaglutide 2x/sem (N=35)**	**Placebo (N=36)**	**Différence 2x/semaine-placebo [IC à 95 %] Valeur p**
Variation du volume de SP (l/semaine)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8 ; -0,7] p=0,0039
Patients avec une réduction d'au moins 20 % du volume hebdomadaire de SP (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3 ; 48,9] p=0,0243
Patients avec une réduction du SP de plus d'un jour (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4 ; 51,0] p=0,0043

* NS : non statistiquement significatif



Abréviations : N : nombre de patients dans l'ensemble d'analyse complet ; CR : référence de copie ; MI : imputation multiple ; SP : soutien parentéral.
Remarques : le modèle MMRM comprend le groupe de traitement, la visite, le facteur de stratification, l'interaction traitement-visite comme facteurs et le volume initial de SP (l/semaine) comme covariable. L'estimation de la variance est basée sur une matrice de covariance non structurée au sein du groupe de traitement.
Facteur de stratification : besoins hebdomadaires en volume de SP < 12 l/semaine et >= 12 l/semaine

Figure 1 EASE-1 - Variation du volume de SP (l/semaine) par rapport à la valeur initiale par visite - estimand de la politique de traitement - analyse statistique principale (MI CR)

Étude EASE-2
La sécurité d'emploi et l'efficacité cliniques à long terme sont évaluées chez 114 patients présentant un SGC (96 patients ayant terminé l'étude EASE-1 et 18 patients naïfs de traitement randomisés directement dans l'étude EASE-2).

Les résultats de l'étude EASE-1 ont été confirmés avec une réduction de la variation du volume de SP par rapport à la valeur initiale de -5,4 l/semaine pour le glépaglutide 10 mg 2x/sem à 6 mois. Les réductions ont été maintenues pendant 2 ans avec une réduction moyenne du volume de SP de

6,4 l/semaine chez les 28 patients ayant terminé 2 ans de traitement avec une dose de 10 mg de glépaglutide administrée deux fois par semaine.

Une réduction du SP d'au moins 1 jour/semaine a été observée chez 61,7 % des patients traités par glépaglutide 10 mg 2x/sem pendant 6 mois, chez 60,0 % après 12 mois et chez 67,9 % après 24 mois.

Une réduction par rapport à la valeur initiale d'au moins 20 % du volume hebdomadaire de SP a été observée chez 74,5 %, chez 85,7 % et chez 92,9 % des patients après 6, 12 et 24 mois respectivement, dans le groupe de traitement avec une dose de 10 mg de glépaglutide administrée deux fois par semaine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur la solution Zeydovio dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du syndrome du grêle court (voir la rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'injection sous-cutanée de glépaglutide, le délai jusqu'à l'exposition maximale variait de 4 à 36 h et de 4 à 24 h pour l'administration 1x/sem et 2x/sem, respectivement. Un état stable est atteint après 2 à 3 semaines de traitement par glépaglutide.

L'exposition maximale chez les patients présentant un SGC après un traitement à long terme par 10 mg de glépaglutide 2x/sem pendant 4 ans et demi maximum était de 4 731 pmol/l (moyenne géométrique de C_{max} avec un intervalle de [1 755 ; 13 510]), alors que la dose maximale de 96 mg de glépaglutide administrée en dose unique chez un sujet en bonne santé a entraîné une exposition maximale de 73 677 pmol/l (moyenne géométrique de C_{max} avec un intervalle de [42 934 ; 155 908]). Des niveaux de dose et des expositions plus élevés n'ont pas été étudiés.

Le glépaglutide est largement métabolisé dans le dépôt sous-cutané, ce qui entraîne une faible biodisponibilité absolue (0,5 %) du médicament d'origine après injection sous-cutanée. Le dépôt libère des quantités substantielles des métabolites actifs M1 et M2 et, une fois l'état d'équilibre atteint, l'exposition cumulative hebdomadaire ($AUC_{0\text{-}168\ h}$) à M1 et M2 dépasse celle du composé parent de 1,8 fois et 21 fois respectivement avec une dose administrée deux fois par semaine. Il en résulte une biodisponibilité pharmacologiquement pertinente considérablement plus élevée du glépaglutide par rapport à la biodisponibilité absolue du composé parent.

Le rapport d'accumulation pour le glépaglutide total est d'environ 1,7 avec une dose administrée deux fois par semaine. Les anticorps anti-glépaglutide ont un effet négligeable sur ce rapport.

Distribution

Après l'injection intraveineuse, le médicament d'origine a un volume de distribution (V_{SS}) à l'état d'équilibre de 14,0 l. Des volumes de distribution faibles et similaires ont été observés après des injections intraveineuses du médicament d'origine, M1 et M2, indiquant une distribution dans l'espace extracellulaire (sur la base de données animales).

Biotransformation

Après injection sous-cutanée de glépaglutide, des métabolites actifs sont formés par dégradation protéolytique carboxy-terminale. Le glépaglutide total englobe le médicament d'origine, M1 et M2. Tous les métabolites sont de puissants agonistes du GLP-2 *in vitro*.

Le glépaglutide, le M1 et le M2 sont ensuite métabolisés en petits peptides par des voies cataboliques, qui sont à leur tour métabolisés en acides aminés libres.

Élimination

La principale voie d'élimination est via le métabolisme protéolytique.

La demi-vie efficace estimée du glépaglutide 10 mg administré par voie sous-cutanée 2x/sem aux patients présentant un SGC est d'environ 70 heures.

Après une administration intraveineuse à des sujets en bonne santé, le médicament d'origine à base de glépaglutide avait une clairance de 5,72 l/h.

Linéarité/non-linéarité

Chez les participants en bonne santé, l'exposition totale (AUC) au glépaglutide a augmenté de manière proportionnelle à la dose après des doses uniques allant jusqu'à 24 mg et à l'état d'équilibre, après une administration hebdomadaire de 5 à 10 mg.

Pharmacocinétique dans les sous-populations

Sur la base des données observées et de l'analyse pharmacocinétique de la population, l'âge (plage étudiée de 18 à 82 ans), le sexe, le poids corporel (plage étudiée de 42,4 à 107 kg), l'origine ethnique et l'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère, insuffisance) n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique.

Insuffisance rénale

Dans une étude de phase I, l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du glépaglutide après administration sous-cutanée de 10 mg de glépaglutide a été étudié. L'insuffisance rénale sévère/l'insuffisance rénale terminale n'a eu aucun impact cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du glépaglutide. Voir la rubrique 4.2.

Insuffisance hépatique

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population, aucun changement cliniquement pertinent de la pharmacocinétique du glépaglutide n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Des données limitées sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Voir la rubrique 4.2.

Interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* n'ont montré aucune aptitude du glépaglutide à inhiber ou induire les enzymes CYP450 ni à inhiber les protéines humaines de transport des médicaments.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de cancérogénicité ont été réalisées chez le rat et la souris. Chez la souris, le glépaglutide n'a pas induit de croissance néoplasique dans le tractus gastro-intestinal. Chez le rat, des adénomes et des adénocarcinomes ont été observés dans le duodénum à partir de la dose la plus faible de 0,2 mg/kg/jour correspondant à des niveaux d'exposition au moins 4 fois supérieurs à l'exposition humaine.

Des fibrosarcomes ont été trouvés aux sites d'injection à toutes les doses chez les rats et les souris mâles et sont considérés comme une réponse à l'irritation et à l'inflammation chroniques des tissus chez les rongeurs. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez les femelles et ont probablement une pertinence limitée chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Mannitol
L-arginine (pour l'ajustement du pH)
Acide acétique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C-8 °C).
Ne pas congeler. Tenir à l'écart de l'élément de refroidissement.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu du récipient

0,5 ml de solution dans une seringue préremplie en verre (verre de type I) munie d'une aiguille en acier inoxydable de calibre 29, d'un protège-aiguille rigide (polypropylène) et d'un piston en caoutchouc (bromobutyle).

La seringue préremplie est assemblée dans un stylo prérempli jetable en polycarbonate (PC), polyoxyméthylène (POM) et acrylonitrile butadiène styrène (ABS).

Boîte de 1 stylo prérempli.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Manipulation

Le stylo prérempli unidose est destiné à un usage unique.

Le stylo prérempli est destiné à être utilisé par une seule personne.

La solution Zeydovio ne doit pas être utilisée si elle n'a pas un aspect limpide, incolore et exempt de particules visibles.

La solution Zeydovio ne doit pas être utilisée si elle a été congelée.

Le « Mode d'emploi » du médicament à la fin de la notice doit être rigoureusement suivi.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2075/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danemark

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toute mise à jour ultérieure publiée sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR - STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solution injectable Zeydovio 10 mg en stylo prérempli
glépaglutide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 10 mg de glépaglutide (sous forme d'acétate) dans 0,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, mannitol, L-arginine, acide acétique, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli
1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
À usage unique
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler. Tenir à l'écart de l'élément de refroidissement.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2075/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zeydovio

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE - STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zeydovio 10 mg pour injection
glépaglutide
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

À usage unique

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

Zealand Pharma A/S

B. NOTICE

Notice: Informations pour le patient

Solution injectable Zeydovio 10 mg en stylo prérempli
glépaglutide

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra d'identifier rapidement de nouvelles informations de sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir la fin de la rubrique 4 pour savoir comment signaler les effets indésirables.

Lisez attentivement cette notice avant de débuter votre traitement par ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.
- - Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin, pharmacien(ne) ou infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien(ne) ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir la rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Zeydovio et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Les informations à connaître avant d'utiliser Zeydovio
3. Utilisation de Zeydovio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Conservation de Zeydovio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zeydovio et dans quel cas est-il utilisé ?

Zeydovio contient le principe actif glépaglutide. Il est utilisé pour traiter les adultes présentant un syndrome du grêle court (SGC). Le SGC est une affection qui survient lorsqu'une personne a perdu une partie importante de son intestin grêle en raison d'une intervention chirurgicale ou d'une maladie. L'intestin grêle étant responsable de l'absorption des nutriments, des liquides et des vitamines des aliments, le fait d'en avoir moins signifie que le corps ne peut pas absorber suffisamment de ce dont il a besoin.

Le principe actif de Zeydovio, le glépaglutide, est conçu pour imiter une hormone de l'organisme, appelée GLP-2 (glucagon-like peptide-2), qui contribue à maintenir les intestins en bonne santé. Il aide les intestins à absorber des nutriments et des liquides des aliments et des boissons.

2. Les informations à connaître avant d'utiliser Zeydovio

N'utilisez pas Zeydovio :
- si vous êtes allergique au glépaglutide ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez un cancer ou si on suspecte un cancer chez vous ;
- si vous avez eu un cancer du tractus gastro-intestinal (une série d'organes qui digèrent les aliments, absorbent les nutriments et éliminent les déchets du corps) au cours des 5 dernières années. Cela inclut le cancer affectant le foie, la vésicule biliaire, les voies biliaires ou le pancréas.

N'utilisez pas Zeydovio si vous êtes concerné par l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, pharmacien(ne) ou infirmier/ère avant d'utiliser Zeydovio.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien(ne) ou infirmier/ère avant d'utiliser Zeydovio :

- si vous avez une fonction hépatique sévèrement diminuée ;
- si vous souffrez d'une affection affectant votre cœur ou vos vaisseaux sanguins (maladie cardiovasculaire), telle qu'une pression artérielle élevée (hypertension) ou une faiblesse cardiaque (insuffisance cardiaque). Les signes de ces affections peuvent inclure une prise de poids soudaine, un gonflement du visage ou des chevilles, un essoufflement (dyspnée).

Si vous êtes concerné par l'une des situations ci-dessus ou si vous avez des doutes, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien(ne) ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Zeydovio. Votre médecin tiendra compte de ces facteurs lors de la prescription de ce médicament.

Examens médicaux avant et pendant le traitement par Zeydovio

Des polypes peuvent se développer à l'intérieur de l'estomac, de l'intestin grêle et du gros intestin (côlon). Il est possible de les détecter à l'aide d'une endoscopie de l'estomac et des intestins.

Avant de débuter votre traitement par Zeydovio, votre médecin vérifiera si des polypes sont présents dans votre estomac, votre intestin grêle et votre gros intestin (côlon). Si c'est le cas, les polypes seront retirés.

Il est recommandé que votre médecin effectue ces examens une fois par an pendant les deux premières années après le début du traitement par Zeydovio, puis tous les cinq ans minimum.

Si un cancer est détecté dans un polype, votre médecin vous demandera d'arrêter d'utiliser le médicament.

Rétrécissement ou occlusion de l'intestin : un rétrécissement ou une occlusion de l'intestin ont été signalés avec le glépaglutide. Si vous développez un rétrécissement ou une occlusion de l'intestin, votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre Zeydovio pendant un certain temps. Vous pourrez peut-être recommencer à le prendre une fois que le problème sera résolu, si votre médecin le juge approprié. En cas de récurrence du rétrécissement ou de l'occlusion de l'intestin, votre médecin devra déterminer si vous devez continuer le traitement par Zeydovio.

Maladie de la vésicule biliaire et des voies biliaires : des cas d'inflammation de la vésicule biliaire, d'inflammation des voies biliaires et de calculs biliaires ont été signalés chez des patients prenant des médicaments de la même classe que Zeydovio. Votre médecin surveillera le fonctionnement de votre foie et de votre vésicule biliaire. Si des changements inquiétants sont constatés, votre médecin pourra prescrire un examen d'imagerie de votre vésicule biliaire ou de vos voies biliaires et déterminera si vous devez continuer le traitement par Zeydovio.

Inflammation du pancréas (pancréatite): des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) ont été signalés chez des patients traités par Zeydovio. Si vous développez une pancréatite, votre médecin décidera si vous devez continuer le traitement par Zeydovio.

Liquides corporels et électrolytes

Le médecin surveillera vos liquides corporels et vos électrolytes, notamment lorsque vous commencerez ou arrêterez le traitement par Zeydovio. En effet, un déséquilibre peut provoquer une surcharge hydrique (lorsque le corps a plus de liquide qu'il ne peut en gérer) ou une déshydratation (lorsque le corps n'a pas suffisamment de liquide).

Si vous souffrez d'une maladie cardiaque (telle qu'une insuffisance cardiaque ou une pression artérielle élevée), votre médecin surveillera votre état de santé afin de détecter tout signe d'accumulation de liquide dans votre corps. Contactez immédiatement votre médecin si vous

remarquez une prise de poids soudaine, un gonflement du visage ou des chevilles ou des difficultés à respirer. Votre perfusion (soutien intraveineux) devra peut-être être ajustée si l'accumulation de liquide devient un problème.

Votre perfusion (soutien intraveineux) devra être réduite progressivement et ne doit pas être arrêtée soudainement, car cela augmente le risque de déshydratation. La déshydratation peut entraîner des troubles rénaux aigus. Contactez votre médecin si vous remarquez des symptômes de déshydratation, notamment si vous avez très soif, des étourdissements, la bouche sèche, si vous urinez moins ou si votre urine est plus foncée que d'habitude. Votre perfusion devra peut-être être ajustée.

Autres contrôles

Votre médecin prendra des précautions particulières pour surveiller :
- votre fonction intestinale ;
- tout signe indiquant des problèmes au niveau de votre foie, vésicule biliaire, voies biliaires et pancréas.

Si votre médecin remarque des changements importants, des vérifications supplémentaires peuvent être nécessaires pour décider si vous devez continuer le traitement par Zeydovio.

Enfants et adolescents
Zeydovio ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Zeydovio
Informez votre médecin, votre pharmacien(ne) ou votre infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Zeydovio peut augmenter l'absorption d'autres médicaments dans l'intestin, notamment ceux pour lesquels la marge entre une dose sûre et une dose nocive est très faible. Votre médecin devra peut-être modifier la dose de vos autres médicaments.

Grossesse, allaitement et fertilité
Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, il est préférable d'éviter de prendre Zeydovio.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien(ne) ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation d'outils ou de machines
Zeydovio n'affecte pas votre capacité à conduire des véhicules ni à utiliser des machines.

3. Utilisation de Zeydovio

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin, votre pharmacien(ne) ou votre infirmier/ère. Votre traitement sera initié par un médecin expérimenté dans le traitement du syndrome du grêle court.

La dose recommandée de Zeydovio est de 10 mg deux fois par semaine, avec un intervalle de 3 à 4 jours entre les doses.

Zeydovio est disponible en stylo prérempli unidose.

- Injectez votre dose de 10 mg de Zeydovio sous la peau (injection sous-cutanée) dans le ventre (abdomen) ou les cuisses.
- N'injectez pas Zeydovio dans une veine ou un muscle.
- Chaque fois que vous utilisez Zeydovio, choisissez un endroit différent de celui où vous l'avez injecté la dernière fois.

- Ne partagez pas votre stylo avec d'autres personnes.

Lisez et suivez attentivement le « Mode d'emploi » inclus à la fin de cette notice avant d'utiliser le stylo prérempli.

Si vous avez utilisé une dose plus importante de Zeydovio que prévue
Si vous injectez une plus grande quantité de Zeydovio que la dose prévue, contactez votre médecin, votre pharmacien(ne) ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Zeydovio
Si vous oubliez une dose, injectez-la dès que vous vous en souvenez. Prenez votre prochaine dose comme prévu à l'origine. Ne prenez pas 2 doses le même jour.

Si vous arrêtez d'utiliser Zeydovio
Continuez à utiliser ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. N'arrêtez pas de le prendre sans en parler à votre médecin, car un arrêt soudain peut provoquer des changements dans votre équilibre hydrique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, pharmacien(ne) ou infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves
Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Réactions allergiques (hypersensibilité). Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences si vous ressentez l'un des symptômes suivants : difficulté soudaine à respirer ou essoufflement, gonflement (du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge), serrement à la gorge ou difficulté à avaler, éruption cutanée sévère, urticaire ou démangeaisons, surtout si elles sont généralisées, étourdissements, évanouissement ou malaise grave, rythme cardiaque rapide ou irrégulier. Ces symptômes peuvent mettre la vie en danger et nécessiter un traitement immédiat.
- Sténose ou occlusion intestinale (rétrécissement ou blocage de l'intestin). Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences si vous ressentez des symptômes, notamment des douleurs abdominales sévères, des vomissements, des crampes, un gonflement de l'abdomen ou autour de votre stomie et de la constipation.
- Inflammation du pancréas (pancréatite). Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences si vous ressentez une douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, des nausées, des vomissements, une douleur qui s'aggrave après avoir mangé et de la fièvre.
- Réduction du flux de bile de la vésicule biliaire ou inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite). Contactez votre médecin ou le service des urgences si vous présentez des symptômes, notamment un jaunissement de la peau et du blanc des yeux, des démangeaisons, des urines de couleur foncée, des selles de couleur claire ou des douleurs dans la partie supérieure droite ou au milieu de l'abdomen.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Infection ou inflammation des voies biliaires (cholangite). Contactez votre médecin ou le service des urgences si vous ressentez de la fièvre et des frissons, des douleurs dans la partie supérieure droite de l'abdomen, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, des urines foncées et des selles pâles ou argileuses, des nausées ou des vomissements, une sensation de faiblesse ou de malaise.

Autres effets indésirables

Très fréquent (peut affecter plus d'une personne sur 10)
- Rétention d'eau/surcharge hydrique
- Vomissements
- Douleur au ventre (abdominale)
- Ballonnement (distension abdominale)
- Envie de vomir (nausées)
- Rougeur, douleur ou gonflement au site d'injection
- Complications de la stomie (une ouverture artificielle pour l'élimination des déchets), douleur, gonflement, rougeur et ulcère au niveau de la stomie.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Polypes (petites excroissances anormales) dans le gros intestin (colorectaux)
- Polypes dans l'estomac (gastriques)
- Constipation

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Polypes dans la première partie de l'intestin grêle (duodénaux)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien(ne) ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également signaler les effets indésirables directement via le système national de déclaration répertorié àl'Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Conservation de Zeydovio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du stylo prérempli après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
Ne pas congeler. Tenir à l'écart de l'élément de refroidissement.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si la solution n'a pas un aspect limpide, incolore et exempt de particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Jetez l'ensemble du stylo usagé dans un récipient pour objets tranchants.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Composition de Zeydovio
La substance active est le glépaglutide (sous forme de sel d'acétate). Chaque stylo prérempli unidose contient 10 mg de glépaglutide (sous forme de sel d'acétate) dans 0,5 ml de solution.

Les autres ingrédients sont les suivants : L-histidine, mannitol, L-arginine, acide acétique et eau pour préparations injectables.

Aspect de Zeydovio et contenu de l'emballage extérieur
Zeydovio est une solution limpide et incolore.

Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution dans une seringue en verre (verre de type I) munie d'une aiguille en acier inoxydable de calibre 29, d'un protège-aiguille rigide (polypropylène) et d'un piston en caoutchouc (bromobutyle).

La seringue préremplie est assemblée dans un stylo prérempli jetable en polycarbonate (PC), polyoxyméthylène (POM) et acrylonitrile butadiène styrène (ABS).

Boîte de 1 stylo prérempli.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

MODE D'EMPLOI

Solution injectable Zeydovio 10 mg en stylo prérempli
glépaglutide

Veuillez lire ces instructions avant d'utiliser votre stylo. Suivez attentivement les instructions pendant l'injection.

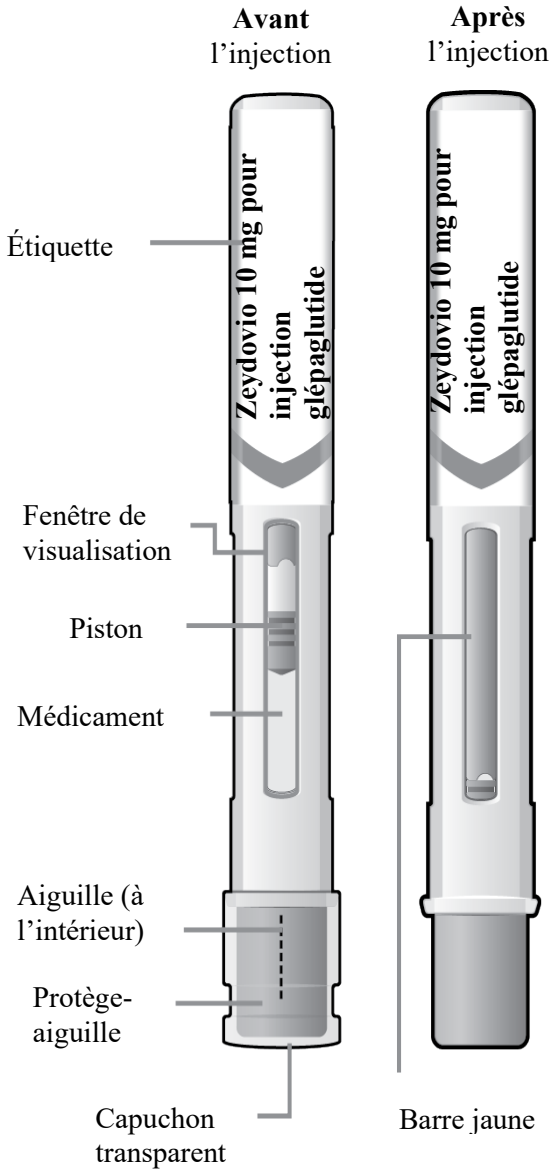
Chaque stylo prérempli Zeydovio contient 1 dose de 10 mg de glépaglutide, qui doit être injectée sous la peau (injection sous-cutanée).

Le stylo est à usage unique et ne peut pas être réutilisé.

Le stylo dispose d'une fenêtre de visualisation pour inspecter le médicament et surveiller la progression de l'injection.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, adressez-vous à votre médecin, pharmacien(ne) ou infirmier/ère.

Parties du stylo



Après l'injection, la barre jaune remplira la fenêtre de visualisation. Le protège-aiguille recouvrira l'aiguille et se verrouillera.

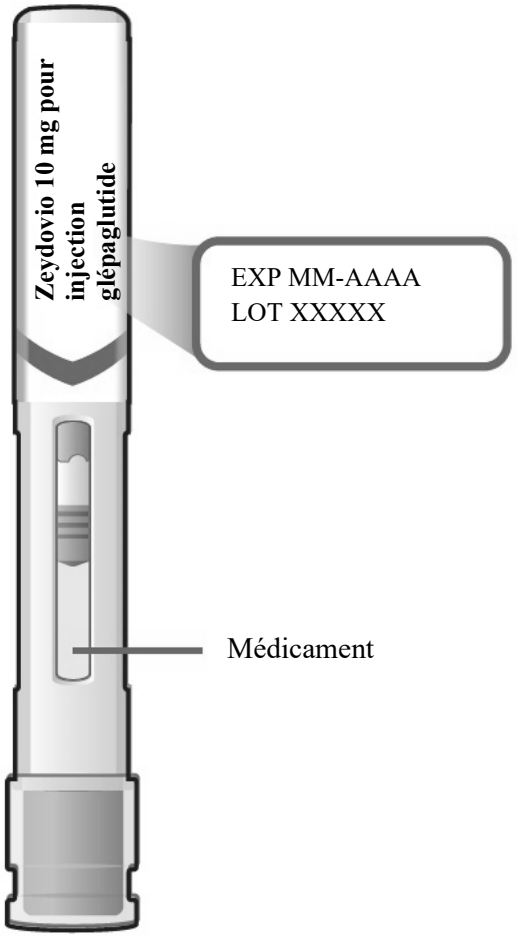
Informations importantes

- **Ne réutilisez pas** votre stylo.
- **Ne partagez jamais** votre stylo avec d'autres personnes.
- **N'utilisez pas** votre stylo si :
  - le capuchon transparent est manquant ou mal fixé ;
  - le stylo semble endommagé ;
  - la date de péremption (EXP) (imprimée sur l'étiquette et le carton) est passée.
- **Ne retirez pas** le capuchon transparent avant l'injection.

Stockage

Veuillez vous reporter à la rubrique 5 de la notice « Conservation de Zeydovio ».

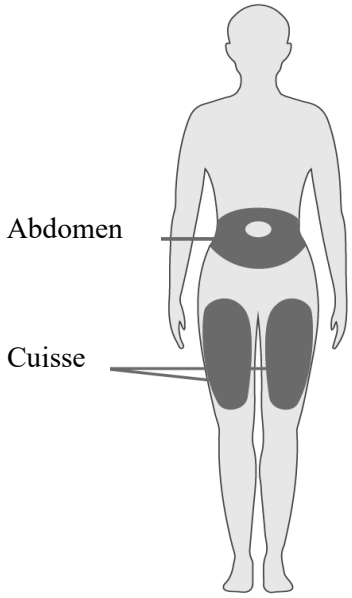
Gardez le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.

Préparation de l'injection	
1. Vérifier le stylo Vérifiez le stylo pour vous assurer que : ✓ le nom du médicament est correct ; ✓ le médicament est limpide et ne contient PAS de particules (les bulles d'air sont normales) ; ✓ la date d'expiration (EXP) n'est PAS passée ; ✓ il n'y a aucun signe de dommage.	

2. Sélectionner et nettoyer le site d'injection

a. Sélectionnez un site d'injection sur les cuisses ou l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril). Sélectionnez un endroit différent de celui choisi pour la dernière injection.

Ne faites pas l'injection dans les zones où la peau est sensible, meurtrie, rouge, dure, présentant des cicatrices ou des vergetures.
Ne faites pas l'injection à travers les vêtements.



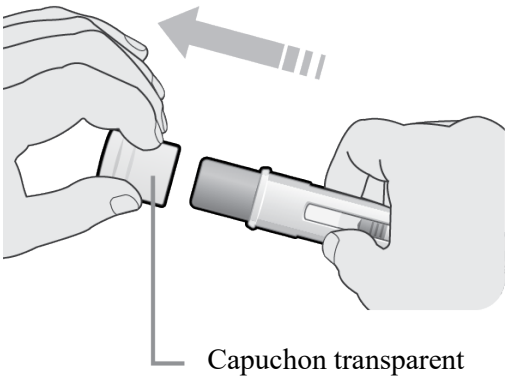
b. Retirez les vêtements couvrant le site d'injection pour exposer la peau.

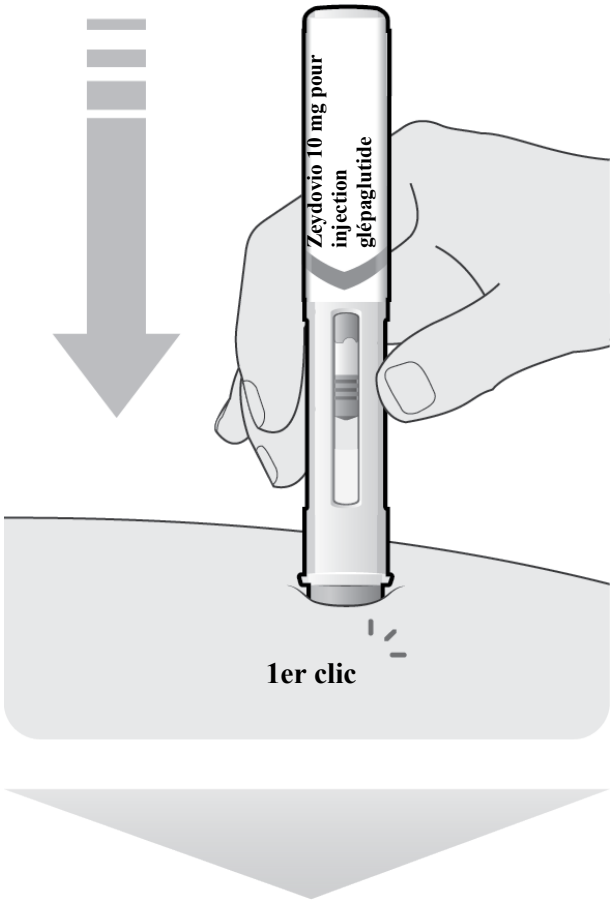
c. Nettoyez le site d'injection selon les instructions de votre médecin, pharmacien(ne) ou infirmier/ère.

3. Retirer le capuchon transparent

Retirez le capuchon transparent du stylo.
Le capuchon ne doit pas être remis une fois qu'il a été retiré.

Pour éviter une blessure par piqûre d'aiguille, **ne** touchez **pas** le protège-aiguille.

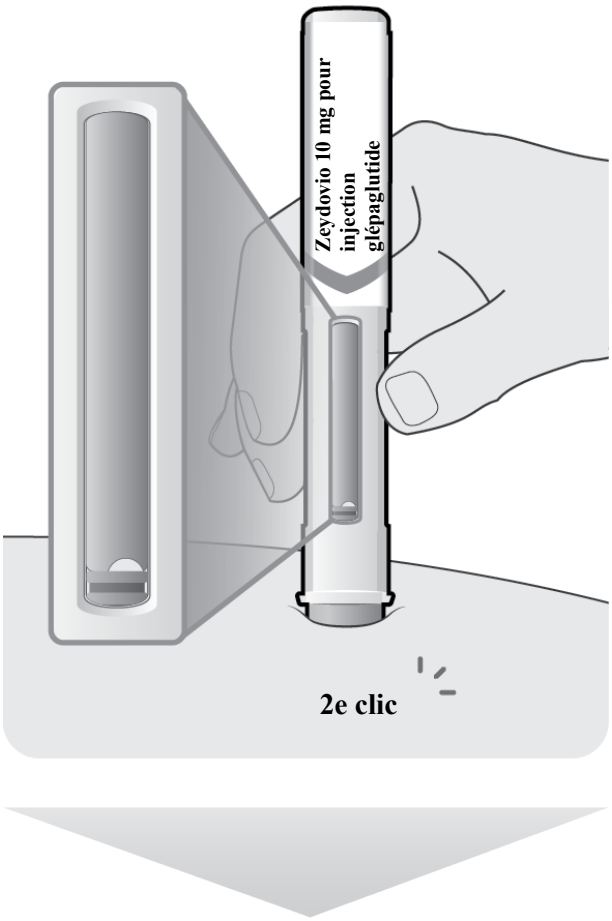


Réaliser l'injection	
4. Réaliser l'injection (5 à 10 secondes) a. Appuyez bien droit sur le stylo et maintenez-le contre la peau jusqu'à ce que le protège-aiguille ne soit plus visible. Vous pouvez entendre un clic.	

b. Maintenez le stylo enfoncé jusqu'à ce que la barre jaune remplisse la fenêtre de visualisation. Vérifiez que la barre jaune a cessé de bouger.

Vous pouvez entendre un deuxième clic.

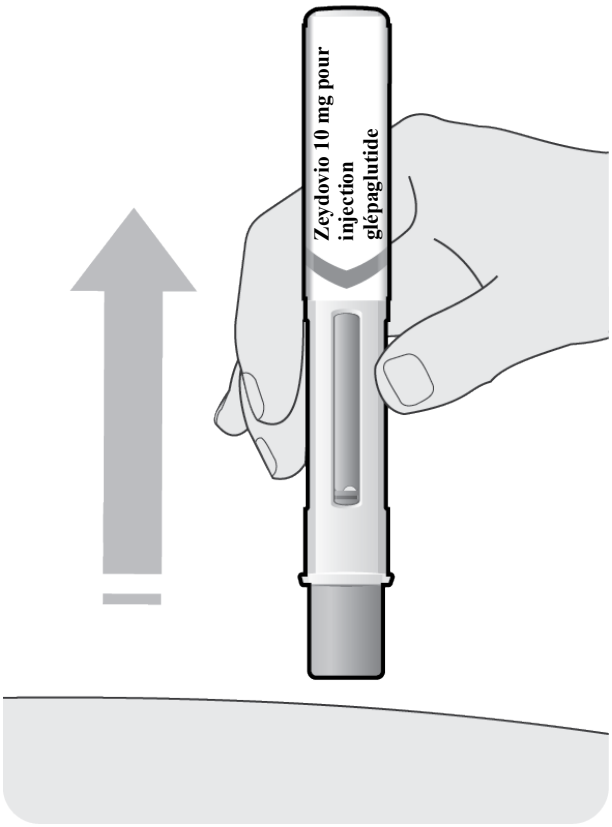
Ne déplacez **pas**, ne faites pas pivoter ou ne modifiez pas l'angle du stylo pendant l'injection.



c. Soulevez lentement le stylo vers le haut afin qu'il ne soit plus en contact avec votre peau. Une fois levé, le protège-aiguille recouvre l'aiguille et se verrouille.

Ne retirez **pas** le stylo tant que la dose complète n'a pas été administrée.

N'essayez pas de remettre le capuchon transparent.



Mise au rebut du stylo usagé	
Autres informations Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement. Jetez l'ensemble du stylo usagé dans un récipient pour objets tranchants.	