ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeydovio 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 10 mg di glepaglutide (sotto forma di acetato) in 0,5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione limpida e incolore con un pH compreso tra 6,5 e 7,5 e un'osmolarità compresa tra 200 e 380 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zeydovio è indicato per il trattamento di adulti affetti da sindrome dell'intestino corto (Short Bowel Syndrome, SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento della SBS.

Il trattamento con Zeydovio non deve essere iniziato prima di aver ragionevolmente presupposto che il paziente sia stabile dopo un periodo di adattamento intestinale e finché il supporto con liquidi e nutrizione per via parenterale del paziente non sia stato ottimizzato. Inoltre, prima dell'inizio del trattamento, devono essere eseguite una colonscopia dell'intero colon e un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore (o un esame di diagnostica per immagini alternativo) con rimozione dei polipi, ove appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di glepaglutide è 10 mg somministrata due volte alla settimana.

L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo 6 mesi. Se dopo questi 6 mesi non si riscontra alcun miglioramento complessivo, deve essere valutata la possibilità di passare a un trattamento alternativo o di interrompere del tutto il trattamento con analoghi del GLP-2.

Si raccomanda il proseguimento del trattamento per i pazienti che hanno interrotto la nutrizione parenterale.

Dose saltata
Se viene dimenticata una dose, Zeydovio deve essere iniettato il prima possibile e la dose successiva deve essere assunta nel giorno previsto secondo il normale schema posologico. Non assumere due dosi nello stesso giorno.

Monitoraggio del trattamento
La valutazione clinica deve prendere in considerazione gli obiettivi terapeutici individuali e le preferenze del paziente. L'efficacia e la sicurezza devono essere attentamente monitorate in tutti i pazienti su base continuativa, in conformità alle linee guida per il trattamento clinico. Durante il trattamento con glepaglutide, il peso e lo stato nutrizionale del paziente devono essere attentamente monitorati per assicurare un adeguato supporto nutrizionale.

Si raccomanda di eseguire una colonscopia e un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore (o un esame di diagnostica per immagini alternativo) di follow-up una volta all'anno durante i primi 2 anni dall'inizio del trattamento e successivamente a intervalli di almeno 5 anni (vedere paragrafo 4.4).

Interruzione del trattamento
L'interruzione del trattamento con glepaglutide può determinare uno squilibrio idro-elettrolitico. Si raccomanda di monitorare lo stato idro-elettrolitico nei pazienti che hanno interrotto il trattamento con glepaglutide (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui non si riscontri alcun miglioramento complessivo della condizione del paziente, il trattamento con glepaglutide deve essere interrotto.

Anziani
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata). Non sono disponibili dati relativamente ai pazienti con compromissione epatica severa. È necessario prestare attenzione se si trattano questi pazienti con glepaglutide (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza intestinale
Non è necessario un aggiustamento della dose per pazienti che raggiungono l'autonomia enterale durante il trattamento con glepaglutide. Sono disponibili dati clinici limitati relativamente all'inizio del trattamento con glepaglutide nei pazienti con SBS affetti da insufficienza intestinale.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di glepaglutide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Zeydovio deve essere somministrato due volte alla settimana mediante iniezione sottocutanea, con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi, utilizzando la penna preriempita monodose.

Zeydovio deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome o nella coscia, utilizzando la penna preriempita. Si raccomanda di alternare i siti di iniezione nell'area di somministrazione scelta (coscia o addome).

Per informazioni sulla manipolazione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Per istruzioni sull'uso del medicinale, fare riferimento alle "Istruzioni per l'uso" riportate alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Patologia maligna attiva o sospetta.

Pazienti con anamnesi di patologie maligne del tratto gastrointestinale, compresi il sistema epatobiliare e il pancreas negli ultimi cinque anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Neoplasia colorettale
Al momento di iniziare il trattamento con glepaglutide deve essere eseguita una colonscopia con escissione di eventuali polipi. Si raccomanda di eseguire una colonscopia una volta all'anno per i primi 2 anni dall'inizio del trattamento e successivamente a intervalli di almeno 5 anni. Una valutazione individuale della necessità di aumentare la frequenza di monitoraggio deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche e delle comorbilità del paziente. Vedere anche paragrafo 5.1. Se viene trovato un polipo, si raccomanda di seguire le linee guida applicabili per il follow-up del polipo. In caso di patologia maligna, il trattamento con glepaglutide deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Neoplasie gastriche e dell'intestino tenue
Negli studi clinici con analoghi del peptide glucagone-simile 2 (GLP-2) sono stati segnalati polipi gastrici e dell'intestino tenue (vedere paragrafo 4.8). Di conseguenza, all'avvio del trattamento con glepaglutide, si raccomanda di eseguire un'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore, o un esame di diagnostica per immagini alternativo, una volta all'anno per i primi 2 anni di trattamento e successivamente a intervalli di almeno 5 anni. Se viene individuato un polipo, esso deve essere rimosso. In caso di patologia gastrointestinale maligna, il trattamento con glepaglutide deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Stenosi e/o ostruzione intestinale
Negli studi clinici con glepaglutide sono state segnalate stenosi e/o ostruzioni intestinali (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che hanno sviluppato stenosi e/o ostruzione intestinale, si raccomanda l'interruzione temporanea del trattamento con glepaglutide. Il trattamento con glepaglutide può essere ripreso una volta risolta la sintomatologia occlusiva, se clinicamente indicato. In caso di stenosi intestinale e/o ostruzione dello stoma ricorrenti, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento con glepaglutide.

Patologie della cistifellea e delle vie biliari
Negli studi clinici con analoghi del GLP-2 sono state segnalate colecistiti, colangiti (vedere paragrafo 4.8) e colelitiasi. Si raccomanda il monitoraggio delle funzioni del fegato e della cistifellea. Qualora si notino alterazioni clinicamente significative, si raccomanda di eseguire un'ulteriore valutazione che includa una diagnostica per immagini della cistifellea e/o delle vie biliari; si raccomanda inoltre di rivalutare la necessità di continuare il trattamento con glepaglutide.

Patologie pancreatiche
Negli studi clinici con glepaglutide sono state segnalate pancreatiti (vedere paragrafo 4.8). In caso di pancreatite, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento.

Squilibrio idro-elettrolitico
Per evitare il sovraccarico di liquidi o la disidratazione, nei pazienti che assumono glepaglutide è necessario un attento aggiustamento del supporto parenterale. L'equilibrio elettrolitico e lo stato dei liquidi devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, in particolar modo durante l'avvio del trattamento e dopo l'interruzione dello stesso.

Negli studi clinici con glepaglutide è stato osservato il sovraccarico di liquidi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti, in particolare quelli affetti da malattie cardiovascolari (quali insufficienza cardiaca e ipertensione), devono essere monitorati per il rischio di sovraccarico di liquidi e devono essere avvertiti di contattare il proprio medico in caso di improvviso aumento di peso, gonfiore del viso, gonfiore alle caviglie e/o dispnea. Qualora si verifichi un sovraccarico di liquidi clinicamente significativo, il supporto parenterale deve essere modificato.

Disidratazione
I pazienti con SBS sono sensibili alla disidratazione, che può portare a insufficienza renale acuta. Nei pazienti trattati con glepaglutide, il supporto parenterale deve essere ridotto con cautela e non deve essere interrotto bruscamente. Lo stato dei liquidi del paziente deve essere valutato dopo la riduzione del supporto parenterale e dopo aver effettuato, se necessario, il relativo aggiustamento.

Interruzione del trattamento
L'interruzione del trattamento con glepaglutide può determinare uno squilibrio idro-elettrolitico. Si raccomanda di monitorare lo stato idro-elettrolitico nei pazienti che interrompono il trattamento con glepaglutide.

Medicinali concomitanti
I pazienti che ricevono medicinali concomitanti per via orale che richiedono una titolazione o con un ristretto indice terapeutico devono essere attentamente monitorati a causa di un potenziale aumento dell'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione clinica.

Sulla base dell'effetto farmacodinamico di glepaglutide, esiste la possibilità di un aumento dell'assorbimento dei medicinali concomitanti somministrati per via orale. Si raccomanda di aumentare il monitoraggio clinico e/o dei parametri di laboratorio dei medicinali che presentano un ristretto indice terapeutico o che richiedono monitoraggio clinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza, non sono disponibili dati sull'utilizzo di glepaglutide.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare di utilizzare glepaglutide durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se glepaglutide/i metaboliti siano escreti nel latte umano.

Non sono state rilevate tracce di glepaglutide o dei suoi metaboliti nel sangue di cuccioli di ratto di 4 giorni di età, le cui madri ricevevano glepaglutide.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare di utilizzare Zeydovio durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati circa l'effetto di glepaglutide sulla fertilità umana. I dati relativi agli studi condotti sugli animali non indicano alcuna compromissione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zeydovio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono, in ordine decrescente: reazioni in sede di iniezione (61%), complicanze gastrointestinali dello stoma (32,3%, sulla base dei pazienti con uno stoma), dolore addominale (30,9%), nausea (22%), ritenzione di liquidi/sovraccarico di liquidi (17,1%), vomito (14,6%) e distensione dell'addome (12,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a glepaglutide, emerse da tre studi clinici di fase 3 (due studi controllati con placebo a bracci paralleli e uno studio in aperto, a braccio singolo) sono riportate nella tabella seguente. Durante questi studi, 123 pazienti affetti da SBS, di età compresa tra 18 e 82 anni, sono stati esposti a 10 mg di glepaglutide una o due volte alla settimana, fino a 4,5 anni.

Le reazioni avverse sono di seguito elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e la categoria di frequenza definita come segue:
molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ritenzione di liquidi/sovraccarico di liquidi*		
Patologie gastrointestinali	Vomito Dolore addominale Distensione dell'addome Nausea	Stenosi e/o ostruzione intestinale* Pancreatite Polipo colorettale Polipi gastrici Stipsi	Polipo del duodeno
Patologie epatobiliari		Colecistite	Colangite

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione*		
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Complicazioni di stoma gastrointestinale*		

* vedere il paragrafo che segue "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità
Negli studi clinici con glepaglutide, reazioni avverse quali ipersensibilità, eruzione cutanea in sede di iniezione, orticaria in sede di iniezione ed esantema eritematoso sono state segnalate nel 9,8% dei pazienti. La maggior parte delle reazioni sono state lievi, localizzate e di breve durata. Tre eventi erano potenzialmente indicativi di una reazione generalizzata di ipersensibilità a glepaglutide, ma nessuno era indicativo di anafilassi o reazione avversa cutanea grave (SCAR).

Ritenzione di liquidi/sovraccarico di liquidi
Reazioni avverse correlate alla ritenzione di liquidi o al sovraccarico di liquidi si sono verificate nel 17,1% dei pazienti inclusi negli studi clinici. Queste reazioni includevano edema periferico, ipervolemia, ritenzione di liquidi ed edema generalizzato.

Stenosi e/o ostruzione intestinale
Reazioni avverse relative a stenosi e/o ostruzione intestinale si sono verificate nell'8,9% dei pazienti. Gli eventi includevano occlusione intestinale, stenosi intestinale, ostruzione dell'intestino tenue e subileo.

Reazioni in sede di iniezione
Reazioni in sede di iniezione sono state segnalate nel 61% dei pazienti che hanno ricevuto glepaglutide. Le reazioni includevano sintomi quali indurimento in sede di iniezione, lividura o ematoma in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, parestesia in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione e prurito in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente lievi.

Complicanze dello stoma
Complicanze dello stoma sono state segnalate nel 32,3% dei pazienti trattati con glepaglutide che presentavano uno stoma. Approssimativamente nel 14% dei casi, tali eventi hanno comportato un intervento chirurgico. Le complicanze della sede dello stoma segnalate più frequentemente sono state edema/ingrossamento da lieve a moderato della protrusione dello stoma. Altre complicanze della sede dello stoma includono eritema, emorragia, ulcerazione, infezione, irritazione e dolore.

Immunogenicità

Sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (ADA) in un totale dell'88% dei pazienti trattati con glepaglutide. L'incidenza e i titoli degli ADA hanno raggiunto il picco dopo 12-24 settimane di trattamento, seguiti da una tendenza alla diminuzione con il proseguimento del trattamento con glepaglutide. Similmente, si è osservato che gli ADA con reattività crociata con il GLP-2 umano rilevati nel 26% dei pazienti scomparivano durante la prosecuzione del trattamento con glepaglutide.

Non è stato identificato alcun effetto clinicamente significativo degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza di glepaglutide per una durata del trattamento fino a 4,5 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima di glepaglutide studiata durante lo sviluppo clinico è stata di 96 mg in una singola dose sottocutanea somministrata a soggetti sani. La dose massima di glepaglutide nei pazienti è stata di 20 mg al giorno, somministrata per via sottocutanea per 14 giorni. Non sono state osservate reazioni avverse sistemiche inattese.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, codice ATC: A16AX26

Meccanismo d'azione

Glepaglutide è un analogo del GLP-2 a lunga durata d'azione. Glepaglutide è costituito da 39 amminoacidi. Una volta somministrato per via sottocutanea, forma un deposito nel tessuto sottocutaneo, dal quale vengono rilasciati glepaglutide e i suoi due metaboliti principali (entrambi agonisti del GLP-2 farmacologicamente attivi).

Il GLP-2 è un peptide secreto dalle cellule L localizzate prevalentemente nell'ileo distale e nel colon. Il GLP-2 presenta proprietà intestinotrofiche ed è noto per aumentare il flusso sanguigno intestinale e portale, inibire la secrezione acida gastrica e la motilità intestinale. Studi non clinici hanno dimostrato che glepaglutide promuove la crescita con conseguente aumento dello spessore della mucosa e della lunghezza dell'intestino.
In uno studio clinico di fase 2 su pazienti con SBS, glepaglutide ha determinato un aumento dell'altezza dell'epitelio intestinale e della profondità delle cripte.

Effetti farmacodinamici

Nei saggi funzionali *in vitro*, glepaglutide è un agonista ad alta affinità del recettore del GLP-2, con attività recettoriale nell'intervallo picomolare. L'attività agonistica di glepaglutide è supportata da dati *in vivo* che dimostrano un aumento significativo nella massa e nella lunghezza dell'intestino tenue in diverse specie animali e con diversi regimi posologici.

Sulla base del meccanismo d'azione con gli effetti trofici sulla mucosa intestinale, sembra sussistere un rischio di promozione di neoplasie dell'intestino tenue e/o del colon (vedere paragrafo 4.4).

Assorbimento intestinale
La capacità di glepaglutide di migliorare l'assorbimento intestinale è stata studiata in 18 pazienti adulti con SBS (13 dei quali con insufficienza intestinale grave e 5 con insufficienza intestinale) che utilizzavano dosi giornaliere da 0,1 mg, 1 mg, 10 mg (N=12 per gruppo di dose) in uno studio di crossover di 21 giorni in doppio cieco, monocentrico, a dosi crescenti.

Da un secondo studio (EASE-4), l'effetto di glepaglutide sull'assorbimento intestinale è stato valutato dopo 24 settimane di assunzione di 10 mg di glepaglutide una volta alla settimana in 10 pazienti con SBS (8 dei quali con insufficienza intestinale grave e 2 con insufficienza intestinale).

Entrambi gli studi hanno dimostrato un aumento clinicamente significativo nella capacità di assorbimento intestinale (incluso l'assorbimento di peso umido, energia ed elettroliti) per la dose da 1 mg una volta al giorno (OD), quella da 10 mg OD e quella da 10 mg una volta alla settimana (OW). Per l'assorbimento del peso umido nello studio EASE-4, la variazione media della deviazione standard (DS) dal basale alla settimana 24 è stata di 398,4 (581,6) g/die, mentre per l'assorbimento energetico è stata di 1 037,7 (1 182,2) kJ/die. I parametri della capacità di assorbimento intestinale sono aumentati in maniera simile in entrambi gli studi.

Epitelio intestinale
Nello studio EASE-1 sono stati misurati i livelli plasmatici di citrullina, un biomarcatore dell'attivazione del recettore del GLP-2 e della massa enterocitaria. Dopo 24 settimane di trattamento è stato osservato un aumento dose-dipendente dei livelli plasmatici di citrullina rispetto al basale per i gruppi di dose di glepaglutide rispetto al placebo.

Elettrofisiologia cardiaca
A una dose equivalente a 10 volte quella raccomandata, glepaglutide non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio EASE-1
L'efficacia e la sicurezza della dose di glepaglutide da 10 mg due volte alla settimana (TW) o una volta alla settimana (OW) sono state valutate in uno studio di 24 settimane, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, controllato con placebo, a tre bracci (studio EASE-1) su 106 pazienti con SBS (randomizzati con rapporto 1:1:1), dipendenti da supporto parenterale (PS) in modo stabile e che richiedevano PS almeno 3 giorni alla settimana.

La popolazione dei pazienti aveva un'età media di 55 anni (intervallo da 20 a 82 anni), 25 pazienti avevano un'età superiore a 65 anni, 4 pazienti avevano un'età superiore a 75 anni e il 53,8% erano donne. Uno stoma era presente nel 55% (58/106) dei pazienti. Il volume del PS è diminuito generalmente nel tempo in tutti e tre i gruppi di trattamento, dimostrando una solida relazione dose-risposta, con riduzioni maggiori ottenute con somministrazioni di glepaglutide più frequenti. Dopo 24 settimane, per la dose di glepaglutide da 10 mg TW è stata registrata una riduzione statisticamente significativa rispetto al basale nel volume di PS rispetto al placebo (Tabella 2 e Figura 1).

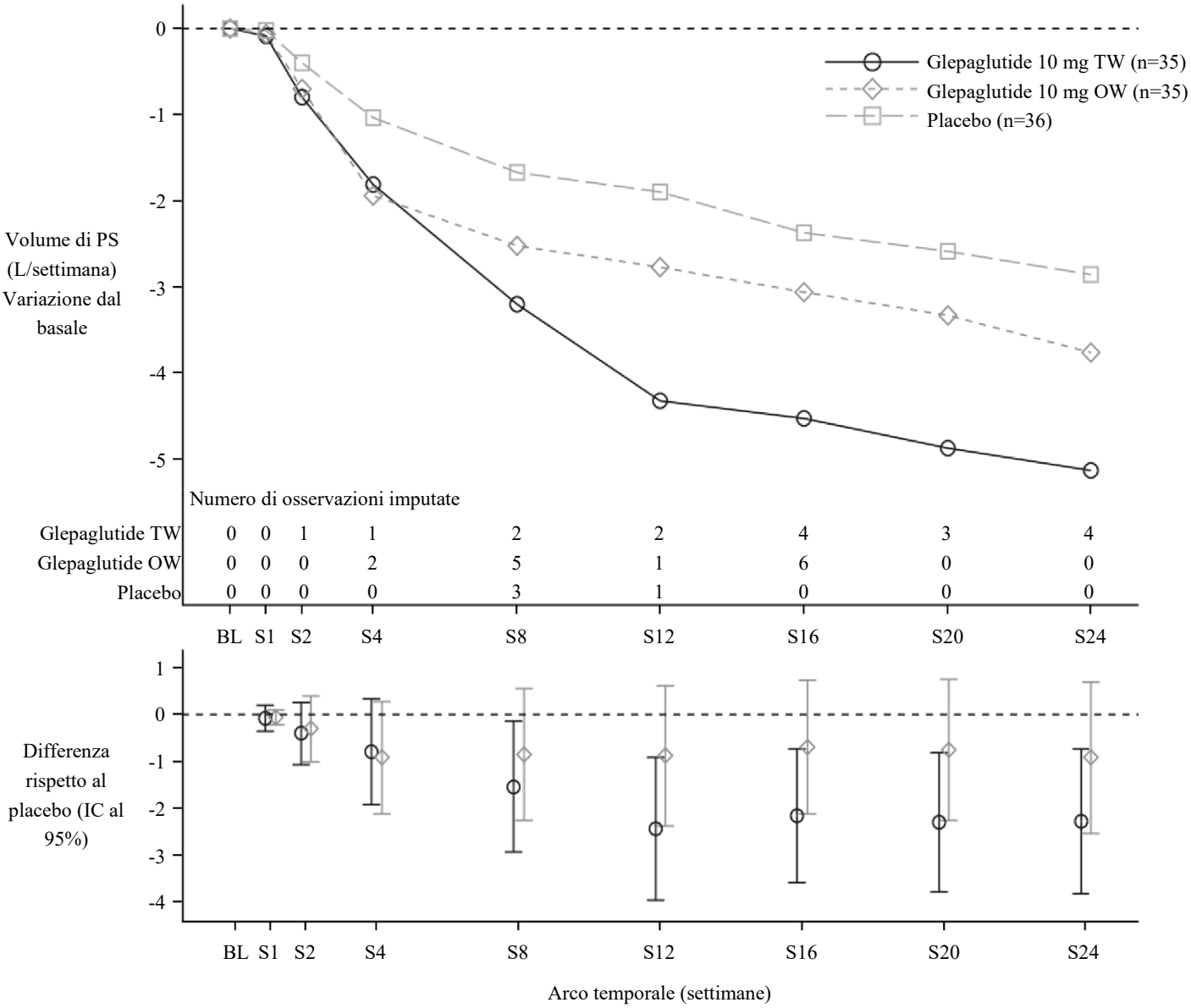
Alla settimana 24, a un totale di 9 pazienti è stato interrotto il supporto parenterale: 5 pazienti (14%) del gruppo TW e 4 (11%) del gruppo OW, rispetto a nessun paziente nel gruppo placebo.

La somministrazione di glepaglutide da 10 mg OW non è una posologia consigliata.

Tabella 2: Risultati dello studio EASE 1 alla settimana 24

Endpoint	**Glepaglutide TW (N=35)**	**Placebo (N=36)**	**Differenza TW-placebo [IC al 95%] valore p**
Variazioni nel volume del PS (L/settimana)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8;-0,7] p=0,0039
Pazienti con una riduzione di almeno il 20% nel volume di PS settimanale (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3;48,9] p=0,0243
Pazienti con una riduzione del PS di più di 1 giorno (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4;51,0] p=0,0043

***** NS: non statisticamente significativo



Abbreviazioni: TW: due volte alla settimana; OW: una volta alla settimana; N: numero di pazienti nel set di analisi completo; CR: metodo copy-reference; MI: imputazione multipla; PS: supporto parenterale.
Note: il modello MMRM include come fattori il gruppo di trattamento, la visita, il fattore di stratificazione e l'interazione trattamento per visita, e come covariata il volume di PS al basale (L/settimana). La stima della varianza si basa su una matrice di covarianza non strutturata all'interno del gruppo di trattamento. Fattore di stratificazione: fabbisogno di volume settimanale di PS < 12 L/settimana e ≥ 12 L/settimana.

Figura 1 EASE-1 – Variazione nel volume di PS (L/settimana) rispetto al basale per visita - estimand della politica di trattamento - analisi statistica primaria (MI, CR)

Studio EASE-2
La sicurezza e l'efficacia clinica a lungo termine sono valutate in 114 pazienti con SBS (96 dei quali hanno completato lo studio EASE-1 e 18 dei quali naïve al trattamento, randomizzati direttamente nello studio EASE-2).

I risultati derivanti dallo studio EASE-1 sono stati confermati con una riduzione nella variazione del volume di PS rispetto al basale di -5,4 L/settimana per la dose di glepaglutide da 10 mg TW a 6 mesi. Le riduzioni sono state mantenute fino a 2 anni con una riduzione media del volume di PS di 6,4

L/settimana nei 28 pazienti che hanno completato 2 anni di trattamento con glepaglutide da 10 mg TW.

Una riduzione nel volume di PS ≥ 1 die/settimana è stata riscontrata nel 61,7% dei pazienti trattati con glepaglutide da 10 mg TW per 6 mesi, nel 60,0% dopo 12 mesi e nel 67,9% dopo 24 mesi.

Una riduzione rispetto al basale di almeno il 20% nel volume di PS settimanale è stata riscontrata nel 74,5% dei pazienti, nell'85,7% e nel 92,9% dopo, rispettivamente, 6, 12 e 24 mesi, nel gruppo di trattamento con glepaglutide da 10 mg TW.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zeydovio in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sindrome dell'intestino corto (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea di glepaglutide, il raggiungimento del picco di esposizione variava da 4 a 36 ore e da 4 a 24 ore per la somministrazione OW e TW, rispettivamente. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo 2-3 settimane di trattamento con glepaglutide.

L'esposizione di picco nei pazienti con SBS dopo il trattamento a lungo termine con glepaglutide da 10 mg TW fino a 4,5 anni è stata di 4 731 pmol/L (media geometrica della C_{max} con intervallo [1 755; 13 510]), mentre la dose massima di glepaglutide da 96 mg somministrata come dose singola a un soggetto sano ha determinato un'esposizione di picco di 73 677 pmol/L (media geometrica della C_{max} con intervallo [42 934; 155 908]). Non sono stati studiati livelli di dose ed esposizioni più elevati.

Glepaglutide è ampiamente metabolizzato nel deposito sottocutaneo, risultando in una bassa (0,5%) biodisponibilità assoluta del farmaco progenitore dopo la somministrazione sottocutanea. Quantità considerevoli dei metaboliti attivi M1 e M2 vengono rilasciate dal deposito e, una volta raggiunto lo stato stazionario, l'esposizione cumulativa settimanale (AUC_{0-168h}) a M1 e M2 supera quella del composto progenitore rispettivamente di 1,8 volte e 21 volte con la somministrazione TW. Questo risultato indica una biodisponibilità farmacologicamente rilevante considerevolmente maggiore di glepaglutide rispetto alla biodisponibilità assoluta del composto progenitore.

Il rapporto di accumulo per glepaglutide totale è approssimativamente di 1,7 con la somministrazione TW. Gli anticorpi anti-glepaglutide hanno un effetto trascurabile su questo rapporto.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione endovenosa, il farmaco progenitore presenta un volume di distruzione (V_{SS}) allo stato stazionario di 14,0 L. Sono stati osservati volumi di distribuzione altrettanto bassi a seguito di iniezioni endovenose del farmaco progenitore, di M1 e di M2, indicando una distribuzione nello spazio extracellulare (sulla base dei dati derivanti dagli studi condotti sugli animali).

Biotrasformazione

In seguito a iniezione endovenosa di glepaglutide, i metaboliti attivi si formano mediante degradazione proteolitica a livello del terminale carbossilico. Glepaglutide totale comprende il composto progenitore, M1 e M2. Tutti i metaboliti sono potenti agonisti del GLP-2 *in vitro*.

Glepaglutide, M1 e M2 sono ulteriormente metabolizzati in piccoli peptidi tramite pathway catabolici; tali peptidi sono a loro volta metabolizzati in amminoacidi liberi.

Eliminazione

La principale via di eliminazione è il metabolismo proteolitico.

L'emivita effettiva stimata di glepaglutide da 10 mg somministrato per via sottocutanea TW ai pazienti con SBS è approssimativamente di 70 ore.

In seguito a somministrazione EV in soggetti sani, il farmaco progenitore di glepaglutide ha presentato una clearance di 5,72 L/h.

Linearità/non linearità

Nei partecipanti sani, l'esposizione totale (AUC) a glepaglutide è aumentata in modo proporzionale alla dose in seguito alla somministrazione di dosi singole fino a 24 mg, e allo stato stazionario in seguito alla somministrazione una volta alla settimana nell'intervallo compreso tra 5 e 10 mg.

Farmacocinetica nelle sottopopolazioni

Sulla base dell'analisi dei dati osservati e della farmacocinetica di popolazione (PK), l'età (intervallo studiato 18-82 anni), il genere, il peso corporeo (intervallo studiato 42,4-107 kg), la razza e la compromissione renale (lieve, moderata, grave) non hanno effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica.

Compromissione renale

Uno studio di fase 1 ha analizzato gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di glepaglutide in seguito alla somministrazione sottocutanea di 10 mg di glepaglutide. L'insufficienza renale severa/malattia renale allo stadio terminale non ha avuto alcun impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di glepaglutide. Vedere paragrafo 4.2.

Compromissione epatica

Sulla base dell'analisi della PK di popolazione, non si riscontrano variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di glepaglutide nei pazienti con compromissione epatica lieve. Sono disponibili dati limitati relativamente ai pazienti con compromissione epatica moderata. Non sono disponibili dati relativamente ai pazienti con compromissione epatica severa. Vedere paragrafo 4.2.

Interazioni farmaco-farmaco

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che non sussiste la possibilità che glepaglutide inibisca o induca gli enzimi CYP450, né che inibisca le proteine umane trasportatrici di farmaci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

Sono stati condotti studi di carcinogenicità su ratti e topi. Nei topi, glepaglutide non ha indotto la crescita neoplastica nel tratto gastrointestinale. Nei ratti, sono stati rilevati adenomi e adenocarcinomi nel duodeno a partire dalla dose più bassa di 0,2 mg/kg/die, corrispondente a livelli di esposizione pari ad almeno 4 volte l'esposizione nell'uomo.

Nei ratti e nei topi di sesso maschile sono stati riscontrati fibrosarcomi nei siti di iniezione a tutti i livelli di dosaggio; detti fibrosarcomi sono considerati una risposta all'irritazione tissutale cronica e all'infiammazione nei roditori. Questi tumori non sono stati riscontrati negli animali di sesso femminile e hanno probabilmente una rilevanza limitata per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
Mannitolo
L-arginina (per la regolazione del pH)
Acido acetico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare. Tenere lontano dall'elemento di raffreddamento.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di soluzione in una siringa preriempita in vetro (vetro di tipo I) con ago 29 gauge in acciaio inossidabile fissato, copriago rigido (polipropilene) e stantuffo in gomma (bromobutile).

La siringa preriempita è assemblata in una penna preriempita monouso in policarbonato (PC), poliossimetilene (POM) e acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS).

Confezione da 1 penna preriempita.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

La penna preriempita monodose è esclusivamente monouso.

La penna preriempita è destinata all'uso da parte di una sola persona.

Zeydovio non deve essere utilizzato se la soluzione non appare limpida, incolore e libera da particelle visibili.

Zeydovio non deve essere utilizzato se è stato precedentemente congelato.

È necessario seguire attentamente le "Istruzioni per l'uso" del medicinale riportate alla fine del foglio illustrativo.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2075/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

ASTUCCIO ESTERNO - PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeydovio 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
glepaglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 10 mg di glepaglutide (sotto forma di acetato) in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, mannitolo, L-arginina, acido acetico, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Solo monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare. Tenere lontano dall'elemento di raffreddamento.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2075/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zeydovio

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA - PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zeydovio 10 mg per iniezione
glepaglutide
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

Zealand Pharma A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zeydovio 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
glepaglutide

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zeydovio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Zeydovio
3. Come usare Zeydovio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zeydovio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zeydovio e a cosa serve

Zeydovio contiene il principio attivo glepaglutide. È utilizzato per il trattamento di adulti affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). L'SBS è una condizione che si verifica quando una persona ha perso una parte significativa dell'intestino tenue, a causa di un intervento chirurgico o di una malattia. Poiché l'intestino tenue è responsabile dell'assorbimento di nutrienti, liquidi e vitamine dagli alimenti, averne una quantità minore comporta l'incapacità dell'organismo di assorbire quanto necessario.

La sostanza attiva di Zeydovio, glepaglutide, è progettata per imitare un ormone presente nell'organismo noto come analogo del peptide glucagone-simile 2 (GLP-2), che aiuta a mantenere la salute dell'intestino. Questo aiuta l'intestino ad assorbire i nutrienti e i liquidi da alimenti e bevande.

2. Cosa deve sapere prima di usare Zeydovio

Non usi Zeydovio:
- se è allergico a glepaglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un tumore o si sospetta che lei abbia un tumore;
- se ha avuto un tumore nel tratto gastrointestinale (una serie di organi che digeriscono gli alimenti, assorbono i nutrienti ed eliminano le scorie dall'organismo) negli ultimi 5 anni. Ciò include tumori al fegato, alla cistifellea, alle vie biliari o al pancreas.

Non usi Zeydovio se una delle condizioni sopra riportate la riguarda. Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Zeydovio.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Zeydovio se:

- presenta una funzionalità epatica gravemente ridotta;
- presenta una condizione che interessa il cuore o i vasi sanguigni (malattia cardiovascolare), come pressione alta (ipertensione) o un cuore debole (insufficienza cardiaca). I sintomi di queste condizioni possono includere aumento improvviso di peso, gonfiore al viso o alle caviglie e fiato corto (dispnea).

Se una delle condizioni sopra riportate la riguarda, o non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Zeydovio. Il medico terrà in considerazione questi fattori quando le prescriverà questo medicinale.

Controlli medici prima e durante il trattamento con Zeydovio

All'interno dello stomaco, dell'intestino tenue e dell'intestino crasso (colon) possono formarsi dei polipi. Questi vengono controllati mediante un'endoscopia dello stomaco e dell'intestino per verificare la presenza di polipi.

Prima di iniziare a utilizzare Zeydovio, il medico verificherà l'eventuale presenza di polipi nello stomaco, nell'intestino tenue e nell'intestino crasso (colon). Se vengono rilevati, i polipi saranno rimossi.

Si raccomanda che il medico la sottoponga a questi esami una volta all'anno durante i primi 2 anni dall'inizio del trattamento con Zeydovio e successivamente a intervalli di almeno 5 anni.

Qualora si riscontri il cancro in un polipo, il medico le chiederà di interrompere l'uso del medicinale.

Restringimento e/o blocco intestinale: Con glepaglutide sono stati segnalati casi di restringimento e/o blocco intestinale. Se manifesta un restringimento o un blocco intestinale, il medico le chiederà di interrompere l'assunzione di Zeydovio per un certo periodo. Se il medico lo riterrà opportuno, lei potrà riprendere ad assumere il medicinale una volta che il problema sarà stato risolto. Nel caso in cui gli episodi di restringimento o blocco intestinale dovessero ripetersi, il medico dovrà valutare se sia o meno opportuno proseguire il trattamento con Zeydovio.

Patologie della cistifellea e delle vie biliari: nei pazienti che assumono medicinali appartenenti alla stessa classe farmacologica di Zeydovio sono stati segnalati casi di infiammazioni della cistifellea, infiammazioni delle vie biliari e calcoli biliari. Il medico monitorerà il funzionamento del fegato e della cistifellea. Qualora si riscontrino alterazioni preoccupanti, il medico potrà disporre un'ecografia della cistifellea e/o delle vie biliari e considererà se sia o meno opportuno proseguire il trattamento con Zeydovio.

Infiammazione del pancreas (pancreatite): nei pazienti trattati con Zeydovio sono stati segnalati casi di infiammazione del pancreas (pancreatite). Qualora sviluppasse pancreatite, il medico deciderà se sia o meno opportuno proseguire il trattamento con Zeydovio.

Liquidi corporei ed elettroliti

Il medico monitorerà i liquidi corporei e gli elettroliti, in particolare all'inizio e al termine del trattamento con Zeydovio. Ciò sarà necessario poiché un eventuale squilibrio potrebbe causare un sovraccarico di liquidi (condizione in cui l'organismo contiene più liquidi di quanti ne riesca a gestire) o disidratazione (quando l'organismo non dispone di liquidi sufficienti).

Se soffre di una patologia cardiaca (ad esempio insufficienza cardiaca o ipertensione), il medico la monitorerà per individuare eventuali segni di accumulo di liquidi nell'organismo. Contatti immediatamente il medico se nota un aumento improvviso del peso, gonfiore al viso o alle caviglie e/o difficoltà di respirazione. La sua flebo (supporto endovenoso) potrebbe dover essere modificata qualora l'accumulo di liquidi diventi un problema.

La sua flebo (supporto endovenoso) deve essere diminuita gradualmente e non deve essere interrotta improvvisamente, in quanto questo può aumentare il rischio di disidratazione. La disidratazione può causare problemi renali acuti. Contatti il medico se nota sintomi di disidratazione, tra cui sensazione di avere molta sete, di capogiro o di confusione mentale, bocca secca, ridotta produzione di urine o urine più scure rispetto al solito. La sua flebo potrebbe dover essere modificata.

Altri controlli

Il medico monitorerà attentamente:
- la funzionalità intestinale;
- la presenza di eventuali segni che indicano problemi al fegato, alla cistifellea, alle vie biliari e al pancreas.

Qualora il medico riscontrasse alterazioni significative, potranno essere necessari ulteriori controlli per decidere se sia o meno opportuno proseguire il trattamento con Zeydovio.

Bambini e adolescenti
Zeydovio non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è stato studiato in questi gruppi di pazienti.

Altri medicinali e Zeydovio
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Zeydovio potrebbe aumentare l'assorbimento di altri medicinali da parte dell'intestino, in particolare di quelli che presentano un margine ridotto tra dose sicura e dose dannosa. Il medico potrebbe dover modificare il dosaggio degli altri medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in stato di gravidanza o sta allattando con latte materno, è preferibile evitare di utilizzare Zeydovio.

Se è in stato di gravidanza o sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Zeydovio non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Zeydovio

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Il trattamento sarà avviato da un medico esperto nel trattamento della sindrome dell'intestino corto.

La dose raccomandata di Zeydovio è di 10 mg assunta due volte alla settimana con un intervallo di 3-4 giorni tra ciascuna dose.

Zeydovio è disponibile come penna preriempita monouso.

- Inietti la dose da 10 mg di Zeydovio sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nella zona dello stomaco (addome) o nelle cosce.
- Non inietti Zeydovio in una vena o in un muscolo.
- Ogni volta che utilizza Zeydovio, scelga un punto di iniezione diverso rispetto a quello dell'iniezione precedente.
- Non condivida la penna con altre persone.

Prima di utilizzare la penna preriempita, legga e segua attentamente le "Istruzioni per l'uso" incluse in fondo al foglio illustrativo.

Se assume più Zeydovio di quanto deve
Se inietta più Zeydovio di quanto deve, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di assumere Zeydovio
Se salta una dose, la assuma non appena se ne ricorda. Assuma la dose successiva come originariamente previsto. Non assuma 2 dosi nello stesso giorno.

Se smette di assumere Zeydovio
Continui ad usare questo medicinale finché il medico glielo prescrive. Non interrompa l'uso di questo medicinale senza consultare il medico, poiché una interruzione improvvisa può provocare cambiamenti dell'equilibrio idrico.

Per qualsiasi ulteriore domanda sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Richieda immediatamente assistenza medica se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- Reazioni allergiche (ipersensibilità). Contatti immediatamente il medico o il Pronto Soccorso se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: improvvisa difficoltà respiratoria o fiato corto; gonfiore (di viso, labbra, lingua o gola); senso di costrizione alla gola o difficoltà a deglutire; eruzione cutanea grave, orticaria o prurito, soprattutto se diffusi; capogiri; svenimento o collasso, battito cardiaco rapido o irregolare. Questi sintomi possono essere pericolosi per la vita e richiedono un trattamento immediato
- Stenosi e/o ostruzione intestinale (restringimento e/o blocco dell'intestino). Contatti immediatamente il medico o il Pronto Soccorso se manifesta sintomi quali: dolore addominale acuto, vomito, crampi, gonfiore addominale o gonfiore attorno allo stoma e stipsi.
- Infiammazione del pancreas (pancreatite). Contatti immediatamente il medico o il Pronto Soccorso se manifesta dolore acuto alla parte superiore dell'addome, nausea, vomito, dolore che peggiora dopo aver mangiato e febbre.
- Ridotto flusso di bile dalla cistifellea e/o infiammazione della cistifellea (colecisti). Contatti il medico o il Pronto Soccorso se manifesta sintomi quali: ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi, prurito, urina di colore scuro e feci di colore chiaro o dolore alla parte superiore destra o centrale dell'addome.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)
- Infezione o infiammazione delle vie biliari (colangite). Contatti il medico o il Pronto Soccorso se manifesta febbre e brividi, dolore alla parte superiore destra dell'addome, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, urina di colore scuro e feci pallide o di color argilla, nausea o vomito, sensazione di grande debolezza o malessere

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- Ritenzione di liquidi/sovraccarico di liquidi
- Vomito
- Dolore alla pancia (addominale)

- Stomaco gonfio (distensione dell'addome)
- Sensazione di star male (nausea)
- Arrossamento, dolore o gonfiore nel sito di iniezione
- Complicanze dello stoma (un'apertura artificiale per l'eliminazione delle scorie), dolore allo stoma, gonfiore dello stoma, arrossamento e ulcera dello stoma

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- Polipi (piccole escrescenze anomale) nell'intestino crasso (colorettali)
- Polipi nello stomaco (gastrici)
- Stipsi

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)
- Polipi nella prima parte dell'intestino tenue (duodenali)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zeydovio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita alla dicitura "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.
Non congelare. Tenere lontano dall'elemento di raffreddamento.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se la soluzione non appare limpida, incolore e libera da particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Smaltisca l'intera penna usata in un contenitore per oggetti taglienti.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zeydovio
Il principio attivo è glepaglutide (sotto forma di sale acetato). Ogni penna preriempita monouso contiene 10 mg di glepaglutide (sotto forma di sale acetato) in 0,5 mL di soluzione.
Gli altri ingredienti sono: L-istidina, mannitolo, L-arginina, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Zeydovio e contenuto della confezione
Zeydovio è una soluzione limpida e incolore.

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione in una siringa in vetro (vetro di tipo I) con ago 29 gauge in acciaio inossidabile fissato, copriago rigido (polipropilene) e stantuffo in gomma (bromobutile).

La siringa preriempita è assemblata in una penna preriempita monouso in policarbonato (PC), poliossimetilene (POM) e acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS).

Confezione da 1 penna preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate sul questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

ISTRUZIONI PER L'USO

Zeydovio 10 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
glepaglutide

Legga queste istruzioni prima di usare la penna. Segua attentamente le istruzioni durante l'iniezione.

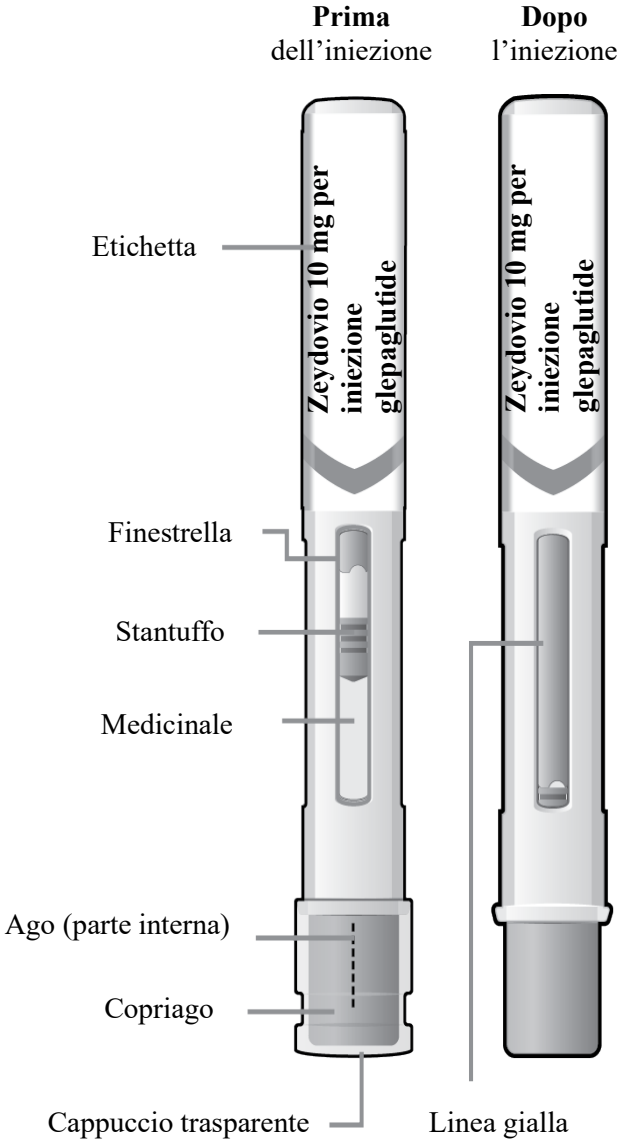
Ogni penna preriempita di Zeydovio contiene 1 dose da 10 mg di glepaglutide e deve essere iniettata sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

La penna è esclusivamente monouso e non può essere riutilizzata.

La penna è dotata di una finestrella per controllare il medicinale e monitorare l'avanzamento dell'iniezione.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Parti della penna



Dopo l'iniezione, la linea gialla riempirà la finestrella. Il copriago scorrerà verso il basso sopra l'ago e si bloccherà in posizione.

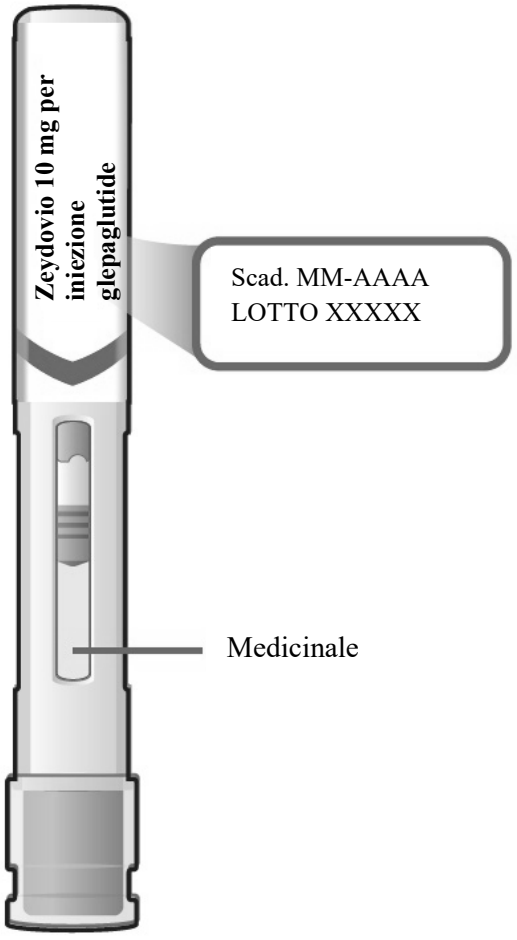
Informazioni importanti

- **Non** riutilizzare la penna.
- **Non condividere mai** la penna con altre persone.
- **Non** usare la penna se:
  - il cappuccio trasparente non è presente o non è saldamente agganciato;
  - la penna risulta danneggiata;
  - la data di scadenza (Scad.) (riportata sull'etichetta e sulla confezione) è già trascorsa.
- **Non** rimuovere il cappuccio trasparente fino al momento dell'iniezione.

Conservazione

Fare riferimento al paragrafo 5 del foglio illustrativo: "Come conservare Zeydovio".

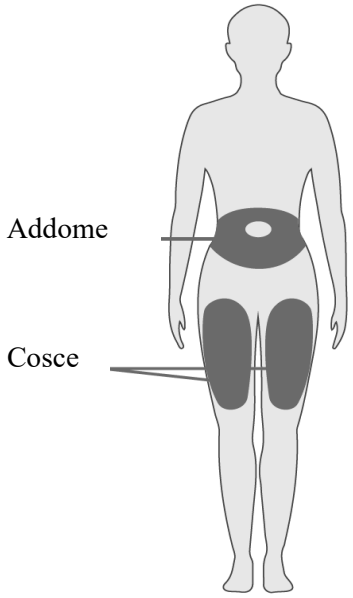
Tenere la penna fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Preparazione dell'iniezione	
1. Controllo della penna Controllare la penna per assicurarsi che: ✓ il nome del medicinale sia corretto; ✓ il medicinale sia limpido e NON contenga particelle (la presenza di bolle d'aria è normale); ✓ la data di scadenza (Scad.) NON sia trascorsa; ✓ non vi siano segni di danneggiamento.	

2. Scelta e pulizia del sito di iniezione

a. Scegliere un sito di iniezione sulle cosce o sull'addome (a una distanza di almeno 5 cm dall'ombelico). Scegliere un punto di iniezione diverso rispetto a quello dell'iniezione precedente.

Non praticare l'iniezione nelle zone in cui la pelle è dolente, presenta lividi, è arrossata, indurita, cicatrizzata o presenta smagliature.
Non praticare l'iniezione attraverso gli indumenti.



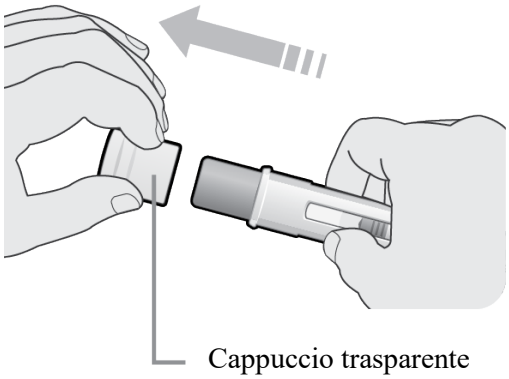
b. Rimuovere gli indumenti che coprono il sito di iniezione in modo da esporre la pelle.

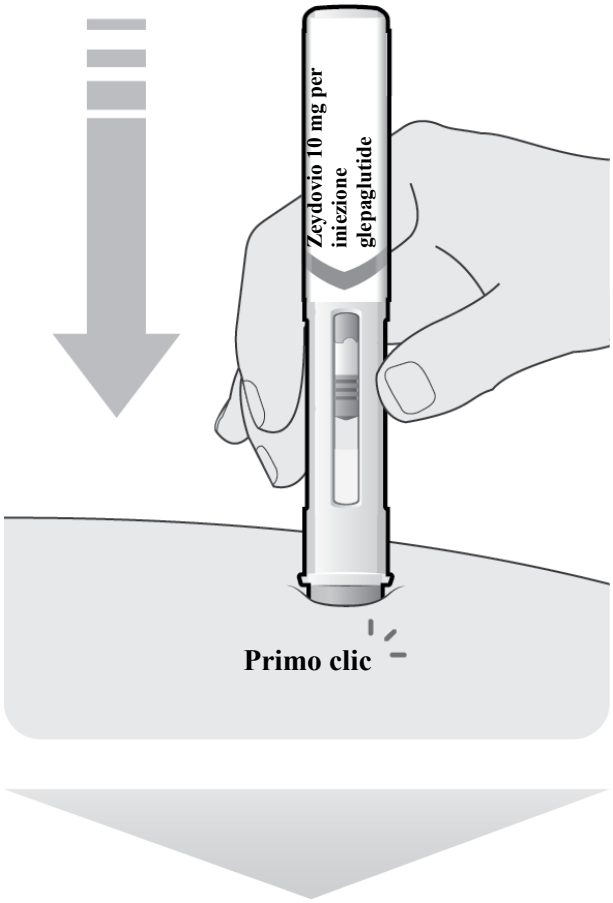
c. Pulire il sito di iniezione come da istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere.

3. Rimuovere il cappuccio trasparente

Sfilare il cappuccio trasparente dalla penna tenendolo dritto.
Una volta rimosso, il cappuccio non deve essere reinserito.

Per evitare punture accidentali con l'ago, **non** toccare il copriago.

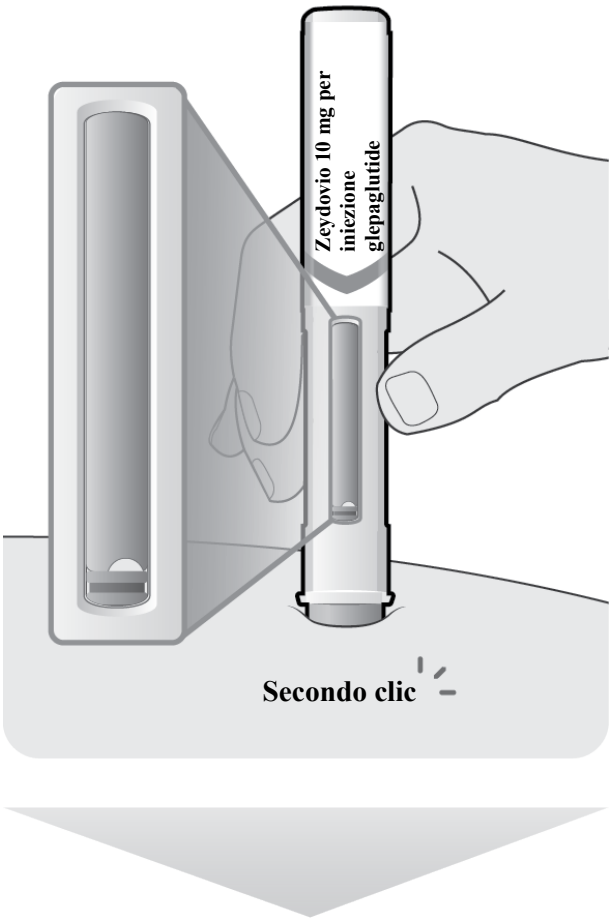


Esecuzione dell'iniezione	
4. Eseguire l'iniezione (richiede 5-10 secondi) a. Spingere la penna dritta contro la pelle e mantenerla in posizione finché il copriago non è più visibile. Si potrebbe udire un clic.	

b. Mantenere la penna in posizione finché la linea gialla non riempie la finestrella. Verificare che la linea gialla rimanga ferma.

Si potrebbe udire un secondo clic.

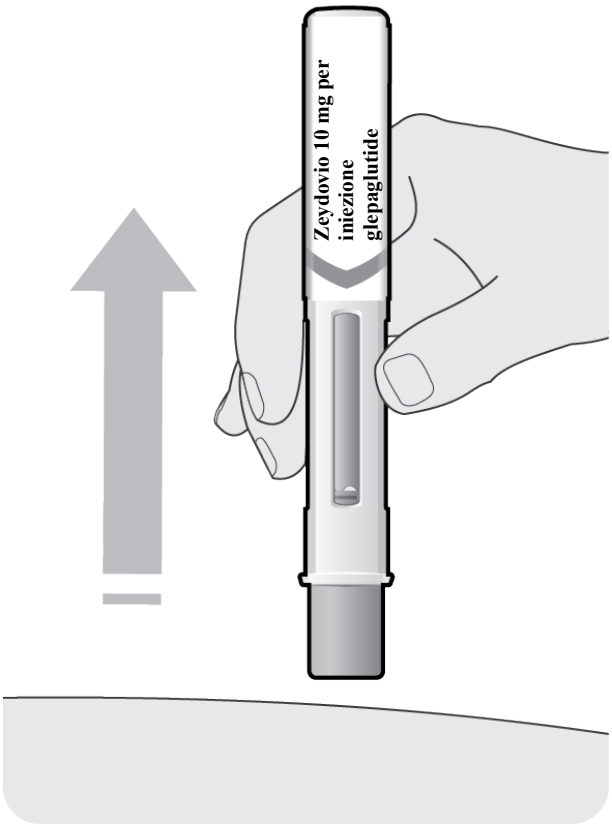
Non muovere, ruotare o cambiare l'angolazione della penna durante l'iniezione.



c. Sollevare lentamente la penna verso l'alto, rimuovendola dalla pelle. Dopo averla rimossa, il copriago scorrerà verso il basso coprendo l'ago e si bloccherà in posizione.

Non rimuovere la penna fino alla completa somministrazione della dose.

Non tentare di reinserire il cappuccio trasparente.



Smaltimento della penna usata	
Altre informazioni Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente. Smaltisca l'intera penna usata in un contenitore per oggetti taglienti.	