**VEDLEGG I**

**PREPARATOMTALE**

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zydovio 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 10 mg glepaglutid (som acetat) i 0,5 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs oppløsning med pH på 6,5-7,5 og osmolalitet på 200-380 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Zeydovio er indisert til behandling av voksne med kort tarm-syndrom (short bowel syndrome, SBS). Pasientene bør være stabile etter en periode med intestinal adapsjon etter kirurgi.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal igangsettes under veiledning av helsepersonell med erfaring i behandling av SBS.

Behandling med Zeydovio skal ikke startes før det er rimelig å anta at pasienten er stabil etter en periode med intestinal adapsjon og inntil pasientens parenterale væske- og ernæringsstøtte er optimalisert. I tillegg skal det utføres en koloskopi av hele tykktarmen og en øvre gastrointestinal endoskopi (gastroskopi, eller alternativ bildediagnostikk) med fjerning av polypper etter behov (se pkt. 4.4) før behandlingsstart.

Dosering

*Voksne*

Anbefalt dose glepaglutid er 10 mg administrert to ganger i uken.

Behandlingseffekten skal evalueres etter 6 måneder. Hvis det ikke oppnås generell forbedring av pasientens tilstand etter 6 måneder, skal det vurderes å bytte til alternativ behandling eller seponere behandlingen med GLP-2-analog.

Fortsatt behandling anbefales for pasienter som er avvent parenteral ernæring.

*Glemt dose*
Hvis en dose glemmes, bør Zeydovio injiseres så snart som mulig, og neste dose skal tas som vanlig på den planlagte dagen. Det skal ikke tas to doser samme dag.

*Overvåking av behandling*
Klinisk vurdering må ta hensyn til individuelle behandlingsmål og pasientens preferanser. Effekt og sikkerhet hos alle pasienter må overvåkes nøye og fortløpende i henhold til kliniske behandlingsretningslinjer. Pasientens vekt og ernæringsstatus skal overvåkes nøye under behandling med glepaglutid for å sikre tilstrekkelig ernæringsstøtte.

En oppfølgende koloskopi og øvre endoskopi (eller alternativ bildediagnostikk) anbefales én gang i året i de to første årene etter behandlingsstart, og deretter minst hvert 5. år (se pkt. 4.4).

*Seponering av behandling*
Seponering av glepaglutid kan føre til væske- og elektrolyttforstyrrelser. Det anbefales å overvåke væske- og elektrolyttstatus hos pasienter som avbryter behandling med glepaglutid (se pkt. 4.4). Behandling med glepaglutid bør seponeres hvis ikke pasientens generelle tilstand bedres.

*Eldre*
Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

*Nedsatt nyrefunksjon*
Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

*Nedsatt leverfunksjon*
Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med mild og moderat nedsatt leverfunksjon (det foreligger begrensede data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon). Det foreligger ingen data hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene med glepaglutid (se pkt. 5.2).

*Tarminsuffisiens*
Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter som oppnår enteral autonomi under behandling med glepaglutid. Det foreligger begrensede kliniske data i forbindelse med oppstart av glepaglutid for SBS-pasienter med tarminsuffisiens.

*Pediatrisk populasjon*
Sikkerhet og effekt av glepaglutid hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

Zeydovio skal administreres to ganger i uken som en subkutan injeksjon med et intervall på 3–4 dager mellom dosene ved bruk av den ferdigfylte endosepennen.

Zeydovio skal injiseres subkutant i magen eller låret ved hjelp av den ferdigfylte pennen. Det anbefales å veksle mellom injeksjonsstedene innenfor det valgte administrasjonsområdet (lår eller mage).

For informasjon om håndtering før administrering, se pkt. 6.6.

Bruksanvisning for legemidlet finnes under «Bruksanvisning» bakerst i pakningsvedlegget.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv eller mistenkt malignitet.

Pasienter med tidligere malignitet i mage-tarmkanalen, inkludert lever- og gallesystem samt bukspyttkjertelen, i løpet av de siste fem årene.

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

*Kolorektal neoplasi*
En koloskopi med fjerning av polypper bør utføres ved oppstart av behandling med glepaglutid. Det anbefales å utføre en koloskopi én gang i året i løpet av de første 2 årene etter behandlingsstart, og deretter minst hvert 5. år. En individuell vurdering av om økt hyppighet av overvåking er nødvendig skal utføres basert på pasientkarakteristika og komorbiditeter. Se også pkt. 5.1. Hvis en polypp oppdages, anbefales det oppfølging i henhold til gjeldende retningslinjer. Ved malignitet må behandlingen med glepaglutid seponeres (se pkt. 4.3).

*Mage- og tynntarmneoplasi*
Mage- og tynntarmspolypper har blitt rapportert i kliniske studier med glukagonlignende peptid-2 (GLP-2)-analoger (se pkt. 4.8). Derfor anbefales øvre gastrointestinal endoskopi eller annen bildediagnostisk undersøkelse ved oppstart av behandling med glepaglutid, én gang i året i løpet av de første 2 årene av behandlingen og deretter minst hvert 5. år. Hvis det oppdages en polypp, bør den fjernes. Ved gastrointestinal malignitet må behandling med glepaglutid seponeres (se pkt. 4.3).

*Tarmstenose og/eller obstruksjon*
Tarmstenose og/eller obstruksjon har blitt rapportert i kliniske studier med glepaglutid (se pkt. 4.8). Hos pasienter som utvikler tarmstenose og/eller obstruksjon, anbefales midlertidig seponering av glepaglutid. Glepaglutid kan gjenopptas når obstruksjonen har opphørt, hvis klinisk indisert. Ved tilbakevendende tarmstenose og/eller stomal obstruksjon må behovet for fortsatt behandling med glepaglutid revurderes.

*Sykdommer i galleblæren og galleganger*
Kolecystitt, kolangitt (se pkt. 4.8) og kolelitiasis har blitt rapportert i kliniske studier med GLP-2-analoger. Overvåking av lever- og galleblærefunksjoner anbefales. Hvis det observeres klinisk betydningsfulle endringer, anbefales ytterligere evaluering, inkludert bildediagnostisk undersøkelse av galleblæren og/eller gallegangene, og behovet for fortsatt behandling med glepaglutid bør revurderes.

*Sykdom i bukspyttkjertelen*
Pankreatitt har blitt rapportert i kliniske studier med glepaglutid (se pkt. 4.8). Ved pankreatitt må behovet for fortsatt behandling revurderes.

*Væske- og elektrolyttubalanse*
For å unngå væskeoverbelastning eller dehydrering er nøye justering av parenteral ernæringsstøtte nødvendig hos pasienter som tar glepaglutid. Elektrolyttbalanse og væskestatus må overvåkes nøye gjennom hele behandlingen, spesielt under innledende behandling og etter seponering av behandlingen.

Væskeoverskudd har blitt rapportert i kliniske studier med glepaglutid (se pkt. 4.8). Pasienter, spesielt de med hjerte- og karsykdommer (som hjertesvikt og hypertensjon), må overvåkes for væskeopphopning og rådes til å kontakte lege ved plutselig vektøkning, hevelse i ansiktet, hovne ankler og/eller dyspné. Hvis det oppstår klinisk relevant væskeoverbelastning, må parenteral støtte justeres.

*Dehydrering*
Pasienter med SBS er utsatt for dehydrering som kan føre til akutt nyresvikt. Hos pasienter som får glepaglutid skal parenteral støtte reduseres forsiktig og ikke seponeres brått. Pasientens væskestatus må evalueres etter redusert parenteral støtte og tilsvarende justeringer utført etter behov.

*Seponering av behandling*
Seponering av behandling med glepaglutid kan resultere i væske- og elektrolyttubalanse. Det anbefales å overvåke væske- og elektrolyttstatus hos pasienter som avbryter behandling med glepaglutid.

*Samtidige legemidler*
Pasienter som samtidig får orale legemidler som krever titrering eller med smal terapeutisk indeks, skal overvåkes nøye på grunn av potensielt økt absorpsjon (se pkt. 4.5).

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske interaksjonsstudier har blitt utført.

Basert på den farmakodynamiske effekten av glepaglutid er det en potensiell risiko for økt absorpsjon av samtidig brukte oralt administrerte legemidler. Det anbefales å øke klinisk og/eller laboratorieovervåking av legemidler som har en smal terapeutisk indeks eller krever klinisk overvåking.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av glepaglutid hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av glepaglutid under graviditet.

Amming

Det er ukjent om glepaglutid/ metabolitter blir skillt ut i morsmelk hos mennesker.

Glepaglutid eller dets metabolitter ble ikke påvist i blodet til fire dager gamle avkom av hunnrotter som mottok glepaglutid.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Zeydovio under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av glepaglutid på fruktbarhet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen nedsatt fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zeydovio har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er, i synkende rekkefølge: reaksjoner på injeksjonsstedet (61 %), gastrointestinale stomikomplikasjoner (32,3 %, basert på pasienter med stomi), magesmerter (30,9 %), kvalme (22 %), væskeretensjon/væskeoverbelastning (17,1 %), oppkast (14,6 %) og oppblåst mage (12,2 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger assosiert med glepaglutid basert på data fra tre kliniske fase III-studier (to placebokontrollerte studier med parallelle behandlingsarmer og én åpen studie med én behandlingsarm) vises i tabellen nedenfor. I disse studiene ble 123 SBS-pasienter i alderen 18-82 år eksponert for glepaglutid 10 mg én gang i uken eller to ganger i uken i opptil 4,5 år.

Bivirkningene er angitt nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og frekvenskategori definert som: Svært vanlig (≥ 1/10); vanlig (≥ 1/100 til < 1/10); uvanlig (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjelden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); svært sjelden (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori presenteres bivirkningene i synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger**

| **Organklassesystem** | **Svært vanlige** | **Vanlige** | **Uvanlige** |
|---|---|---|---|
| Immunsystemet | | Hypersensitivitet* | |
| Stoffskifte og ernæring | Væskeretensjon/ væskeoverbelastning* | | |
| Mage-tarmkanalen | Oppkast<br>Magesmerter<br>Oppblåst mage<br>Kvalme | Tarmstenose og/eller obstruksjon*<br>Pankreatitt<br>Kolorektal polypp<br>Magepolypper<br>Forstoppelse | Duodenal polypp |
| Lever og galleveir | | Kolecystitt | Kolangitt |
| Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet | Reaksjoner på injeksjonsstedet* | | |
| Skader, forgiftning og behandlingskomplikasjoner | Komplikasjoner med gastrointestinal stomi* | | |

* se avsnittet nedenfor«Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Hypersensitivitet*
Bivirkninger som overfølsomhet, utslett på injeksjonsstedet, urtikaria på injeksjonsstedet og erytematøst utslett er rapportert hos 9,8 % av pasientene i kliniske studier med glepaglutid. De fleste reaksjonene var milde, lokale og kortvarige. Tre hendelser tydet muligens på en generalisert overfølsomhetsreaksjon mot glepaglutid, men ingen tydet på anafylaksi eller SCAR (alvorlig kutan bivirkning).

*Væskeretensjon/væskeoverbelastning*
Bivirkninger relatert til væskeretensjon eller væskeoverbelastning forekom hos 17,1 % av pasientene i de kliniske studiene. Disse reaksjonene inkluderte perifert ødem, hypervolemi, væskeretensjon og generalisert ødem.

*Tarmstenose og/eller obstruksjon*
Bivirkninger relatert til tarmstenose og/eller obstruksjon forekom hos 8,9 % av pasientene. Hendelsene inkluderte tarmobstruksjon, tarmstenose, tynntarmobstruksjon og subileus.

*Reaksjoner på injeksjonsstedet*
Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert hos 61 % av pasientene som fikk glepaglutid. Reaksjonene inkluderte symptomer som indurasjon på injeksjonsstedet, blåmerker eller hematom på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, parestesier på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet og kløe på injeksjonsstedet. Reaksjonene på injeksjonsstedet var generelt milde.

*Stomikomplikasjoner*
Stomikomplikasjoner ble rapportert hos 32,3 % av pasientene med stomi som ble behandlet med glepaglutid. I omtrent 14 % av tilfellene førte dette til kirurgisk inngrep. De hyppigst rapporterte komplikasjonene ved stomistedet var mildt til moderat ødem/forstørrelse av stomiprolapsen. Andre komplikasjoner ved stomistedet inkluderer erytem, blødning, sårdannelse, infeksjon, irritasjon og smerte.

Immunogenisitet

Antistoffer mot legemidlet (ADA) ble påvist hos totalt 88 % av pasientene som ble behandlet med glepaglutid. ADA (insidens og titere) nådde en topp etter 12–24 ukers behandling, etterfulgt av en synkende trend ved fortsatt behandling med glepaglutid. Tilsvarende ble det observert at ADA-kryssreaksjon med humant GLP-2, som ble funnet hos 26 % av pasientene, forsvant over tid ved fortsatt behandling med glepaglutid.

Det ble ikke identifisert noen klinisk signifikant effekt av ADA på farmakokinetikken, effekten eller sikkerheten til glepaglutid over en behandlingsvarighet på opptil 4,5 år.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendiks V.

## 4.9 Overdosering

Den høyeste dosen av glepaglutid som ble studert under klinisk utvikling var 96 mg som en enkelt subkutan dose administrert til friske personer. Den høyeste dosen av glepaglutid hos pasienter var 20 mg daglig injisert subkutant i 14 dager. Ingen uventede systemiske bivirkninger ble observert.

# 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, diverse fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX26

Virkningsmekanisme
Glepaglutid er en langtidsvirkende analog av GLP-2. Glepaglutid består av 39 aminosyrer. Når glepaglutid injiseres subkutant, danner det et depot i det subkutane vevet, hvorfra glepaglutid og dets to hovedmetabolitter (begge farmakologisk aktive GLP-2-agonister) frigjøres.

GLP-2 er et peptid som skilles ut av L-celler, hovedsakelig lokalisert i det distale ileum og tykktarmen. GLP-2 har intestinotrofiske egenskaper og er kjent for å øke blodstrømmen i tarmen og portåren samt hemme utskillelse av magesyre og tarmmotilitet. I prekliniske studier har glepaglutid vist seg å fremme vekst, noe som fører til økt slimhinnetykkelse og økt lengde på tarmen.
I en klinisk fase II-studie på SBS-pasienter viste glepaglutid økt høyde på tarmepitelet og økt kryptdybde.

Farmakodynamiske effekter
I funksjonelle *in vitro*-analyser er glepaglutid en GLP-2-reseptoragonist med høy affinitet, med reseptoraktivitet i det pikomolare området. Den agonistiske aktiviteten til glepaglutid støttes av *in vivo*-data som viser en signifikant økning i tynntarmmasse og -lengde på tvers av ulike dyrearter og doseringsregimer.

Basert på virkningsmekanismen, med de trofiske effektene på tarmslimhinnen, ser det ut til å være en risiko for fremming av neoplasier i tynntarmen og/eller tykktarmen (se pkt. 4.4).

*Tarmabsorpsjon*
Glepaglutids evne til å forbedre intestinal absorpsjon ble studert hos 18 voksne pasienter med SBS (13 med tarmsvikt og 5 med intestinal insuffisiens) ved bruk av daglige doser på 0,1 mg, 1, mg 10 mg (N=12 per dosegruppe) i en 21-dagers, cross-over, dobbelblindet enkeltsenterstudie for dosefastsettelse.

Fra en annen studie (EASE-4) ble effekten av glepaglutid på intestinal absorpsjon evaluert etter 24 ukers behandling med glepaglutid 10 mg én gang i uken hos 10 pasienter med SBS (8 med tarmsvikt og 2 med intestinal insuffisiens).

Begge studiene viste en klinisk relevant økning i tarmens absorpsjonskapasitet (inkludert absorpsjon av våtvekt, energi og elektrolytter) ved dosene 1 mg én gang daglig (OD), 10 mg OD og 10 mg én gang ukentlig (OW). I EASE-4 var den gjennomsnittlige endring fra baseline til uke 24 i absorpsjon av våtvekt 398,4 (581,6) g/dag (SD), og endringen i energiabsorpsjon var 1 037,7 (1 182,2) kJ/dag (SD). Parametrene for tarmens absorpsjonskapasitet økte på tilsvarende måte i begge studiene.

*Tarmepitel*
Plasmanivåer av citrullin, en biomarkør for GLP-2-reseptoraktivering og enterocyttmasse, ble målt i EASE-1-studien. En doseavhengig økning fra baseline i plasmanivåer av citrullin ble observert for glepaglutid-dosegruppene versus placebo etter 24 ukers behandling.

*Hjerteelektrofysiologi*
Ved en dose som var 10 ganger høyere enn anbefalt dose, forlenget ikke glepaglutid QT-intervallet i klinisk relevant grad.

Klinisk effekt og sikkerhet

*EASE-1-studien*
Effekten og sikkerheten til glepaglutid 10 mg to ganger ukentlig (TW) eller en gang ukentlig (OW) ble evaluert i en 24-ukers dobbeltblindet, randomisert, multisenter-, placebokontrollert studie med tre armer (EASE-1-studien) hos 106 pasienter med SBS (randomisert 1:1:1), som var avhengige av og stabile på parenteral støtte (PS) og som krever PS minst tre dager per uke.

Pasientpopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 55 år (område 20 til 82 år), 25 pasienter var over 65 år, 4 pasienter var over 75 år, og 53,8 % var kvinner. Stomi var tilstede hos 55 % (58/106) av pasientene. Volumet av den parenterale støttebehandlingen (PS) ble generelt redusert over tid i alle tre behandlingsgruppene, noe som viste et tydelig forhold mellom dose og respons, der større reduksjoner ble oppnådd med hyppigere dosering av glepaglutid. For glepaglutid 10 mg to ganger ukentlig var det en statistisk signifikant reduksjon fra baseline i PS-volum sammenlignet med placebo etter 24 uker (tabell 2 og figur 1).

Ved uke 24 var totalt 9 pasienter avvent fra parenteral støttebehandling, 5 pasienter (14 %) i TW-gruppen og 4 pasienter (11 %) i OW-gruppen mot ingen pasienter i placebogruppen.

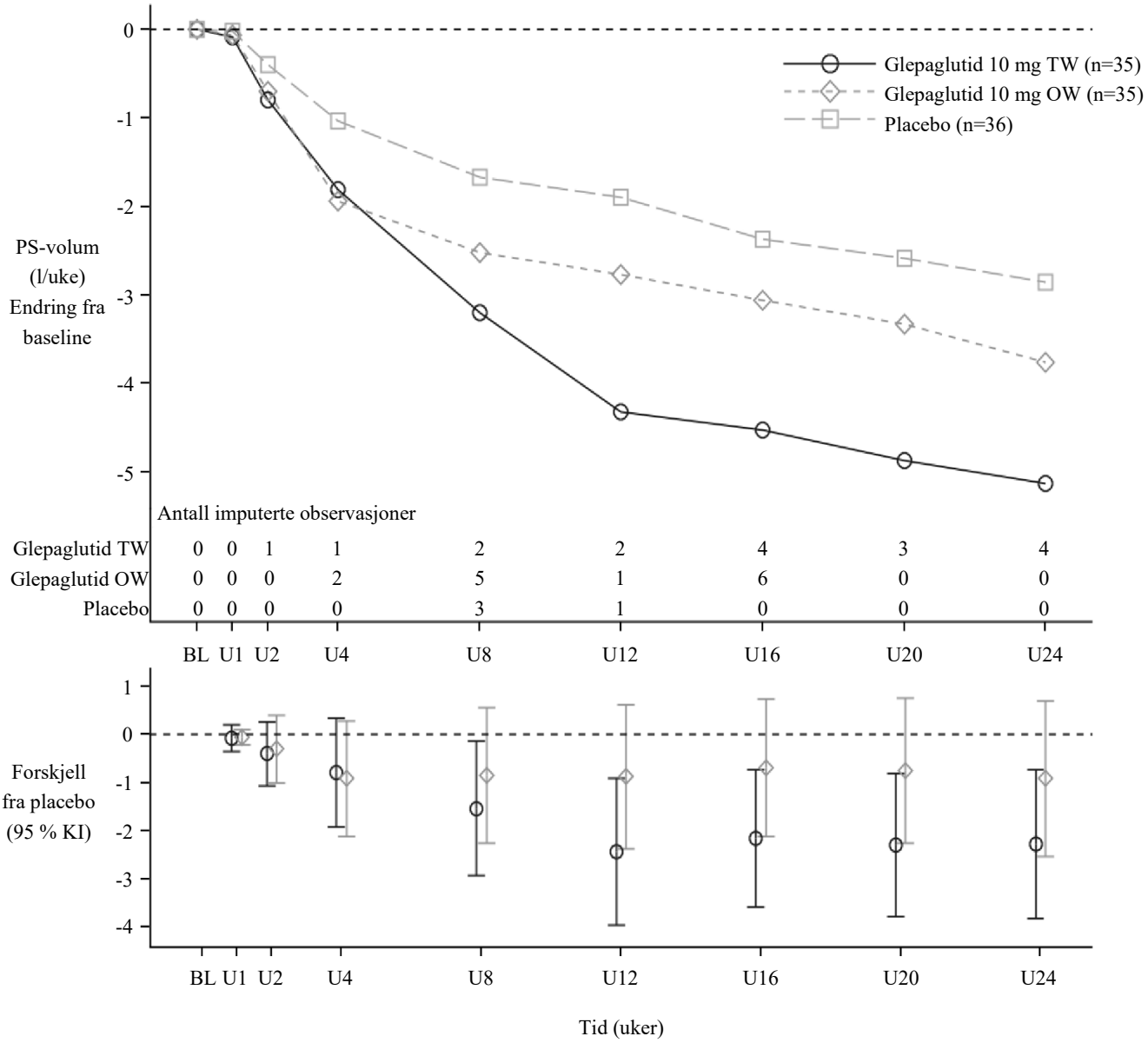
Doseringen av glepaglutid 10 mg OW er ikke en anbefalt dosering.

**Tabell 2: Resultater av EASE 1-studien i uke 24**

| **Endepunkt** | **Glepaglutid TW (N=35)** | **Placebo (N=36)** | **Differanse TW-placebo [95 % KI] p-verdi** |
|---|---|---|---|
| Endring i PS-volum (l/uke) | -5,1 | -2,9 | -2,3 [-3,8;-0,7] p=0,0039 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pasienter med minst 20 % reduksjon i ukentlig PS-volum (%)* | 65,7 | 38,9 | 26,6 [4,3;48,9]<br>p=0,0243 |
| Pasienter med mer enn én dags reduksjon i PS (%) | 51,4 | 19,4 | 31,7 [11,4;51,0]<br>p=0,0043 |

* NS: Ikke statistisk signifikant




Forkortelser: TW: to ganger i uken; OW: én gang i uken; N: antall pasienter i fullstendig analysesett; CR: kopireferanse; MI: multippel imputasjon; PS: parenteral støttebeahandling.
Merknader: MMRM-modellen inkluderer behandlingsgruppe, besøk, stratifiseringsfaktor, interaksjon mellom behandlinger og besøk som faktorer og baseline PS-volum (l/uke) som kovariat. Variansestimering er basert på en ustrukturert kovariansmatrise innenfor behandlingsgruppen. Stratifiseringsfaktor: krav til ukentlig PS-volum < 12 l/uke og >= 12 l/uke.

**Figur 1 EASE-1 – Endring i PS-volum (l/uke) fra baseline per besøk – behandlingsstrategi estimand – primær statistisk analyse (MI CR)**

*EASE-2-studien*
Langsiktig klinisk sikkerhet og effekt er evaluert hos 114 pasienter med SBS (96 fullførte EASE-1-studien og 18 naive pasienter randomisert direkte til EASE-2-studien).

Resultatene fra EASE-1-studien ble bekreftet med en reduksjon i PS-volumendring fra baseline på -5,4 l/uke for glepaglutid 10 mg TW etter 6 måneder. Reduksjonene ble opprettholdt i opptil to år med en gjennomsnittlig reduksjon i volum av parenteral støttebehandling (PS) på 6,4 l/uke hos de 28 pasientene som fullførte to års behandling med glepaglutid 10 mg TW.

En reduksjon i PS på ≥ 1 dag/uke ble observert hos 61,7 % av pasientene som ble behandlet med glepaglutid 10 mg to ganger ukentlig i 6 måneder, hos 60,0 % etter 12 måneder og hos 67,9 % etter 24 måneder.

En reduksjon fra baseline på minst 20 % i ukentlig PS-volum ble sett hos henholdsvis 74,5 %, 85,7 % og 92,9 % pasentene etter 6, 12 og 24 måneder i behandlingsgruppen som fikk glepaglutid 10 mg TW.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelbyrået har utsatt kravet om å sende inn resultater fra studier med Zeydovio i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kort tarm-syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter subkutan injeksjon av glepaglutid varierte tiden til maksimal eksponering fra 4–36 timer og 4–24 timer ved administrering henholdsvis én eller to ganger i uken. Steady state nås etter 2–3 ukers behandling med glepaglutid.

Maksimal eksponering hos pasienter med SBS etter langvarig behandling med 10 mg glepaglutid TW i opptil 4,5 år var 4 731 pmol/l (geometrisk gjennomsnitt av $C_{max}$ med variasjonsbredde [1 755; 13 510]), mens maksimal dose på 96 mg glepaglutid administrert som en enkeltdose hos en frisk person, resulterte i en maksimal eksponering på 73 677 pmol/l (geometrisk gjennomsnitt av $C_{max}$ med variasjonsbredde [42 934; 155 908]). Høyere dosenivåer og eksponeringer har ikke blitt undersøkt.

Glepaglutid metaboliseres i stor grad i det subkutane depotet, noe som resulterer i en lav (0,5 %) absolutt biotilgjengelighet av modersubstansen etter subkutan injeksjon. Betydelige mengder av de aktive metabolittene M1 og M2 frigjøres fra depotet, og når steady state er nådd, er den ukentlige kumulative eksponeringen ($AUC_{0\text{-}168h}$) for M1 og M2 1,8 ganger og 21 ganger høyere enn for modersubstansen ved TW-dosering. Dette resulterer i en betydelig høyere farmakologisk relevant biotilgjengelighet av glepaglutid sammenlignet med den absolutte biotilgjengeligheten til morsubstansen.

Akkumuleringsforholdet for total glepaglutid er omtrent 1,7 ved TW-dosering. Antistoffer mot glepaglutid har en ubetydelig effekt på dette forholdet.

Distribusjon
Etter intravenøs injeksjon har virkestoffet et distribusjonsvolum ved steady state ($V_{SS}$) på 14,0 l. Tilsvarende lave distribusjonsvolumer ble observert etter intravenøse injeksjoner av modersubstansen, M1 og M2, noe som indikerer distribusjon til det ekstracellulære rommet (basert på data fra dyrestudier).

Biotransformasjon
Etter subkutan injeksjon av glepaglutid dannes det aktive metabolitter via proteolytisk nedbrytning fra den karboksyterminale enden.. Total glepaglutid dekker modersubstansen, M1 og M2. Alle metabolitter er potente GLP-2-agonister *in vitro.*

Glepaglutid, M1 og M2 metaboliseres videre til små peptider via katabolske prosesser, og disse metaboliseres videre til frie aminosyrer.

Eliminasjon
Den viktiste eliminasjonsveien er via proteolytisk metabolisme.

Den estimerte effektive halveringstiden for glepaglutid 10 mg administrert subkutant to ganger i uken (TW) til pasienter med SBS er omtrent 70 timer.

Etter intravenøs dosering hos friske personer hadde modersubstansen av glepaglutid en clearance på 5,72 l/t.

Linearitet/ikke-linearitet
Hos friske deltakere økte total eksponering (AUC) for glepaglutid doseproporsjonalt etter enkeltdoser opptil 24 mg og ved steady state etter dosering én gang ukentlig i området 5 til 10 mg.

Farmakokinetikk i subpopulasjoner
Basert på observerte data og populasjonsfarmakokinetisk (PK) analyse har ikke alder (studert område 18–82 år), kjønn, kroppsvekt (studert område 42,4–107 kg), etnisk bakgrunn og nedsatt nyrefunksjon (mild, moderat eller alvorlig) en klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken.

Nedsatt nyrefunksjon
I en fase I-studie ble effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til glepaglutid etter subkutan administrering av 10 mg glepaglutid undersøkt. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon / terminal nyresykdom hadde ingen klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til glepaglutid. Se pkt. 4.2.

Nedsatt leverfunksjon
Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er det ingen klinisk relevant endring i farmakokinetikken til glepaglutid hos pasienter med mild leversvikt. Det foreligger begrensede data om pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ingen data om pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon. Se pkt. 4.2.

Legemiddelinteraksjoner
*In vitro*-studier har ikke vist potensial for at glepaglutid hemmer eller induserer CYP450-enzymer, og heller ikke potensial til å hemme humane legemiddeltransportproteiner.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.
Karsinogenitetsstudier ble utført på rotter og mus. Hos mus induserte ikke glepaglutid neoplastisk vekst i mage-tarmkanalen. Hos rotter ble adenom og adenokarsinom observert i tolvfingertarmen fra den laveste dosen på 0,2 mg/kg/dag, tilsvarende eksponeringsnivåer på minst fire ganger human eksponering.

Fibrosarkomer ble funnet på injeksjonssteder ved alle doseringsnivåer hos hannrotter og -mus og anses som en respons på kronisk vevsirritasjon og betennelse hos gnagere. Disse svulstene ble ikke sett hos hunndyr og har sannsynligvis begrenset relevans for mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpestoffer

L-histidin
Mannitol
L-arginin (til pH-justering)
Eddiksyre (til pH-justering)
Vann til injeksjoner

### 6.2 Uforlikeligheter

I mangel av kompatibilitetsstudier skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

2 år

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses. Hold avstand til kjøleelementet.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

### 6.5 Emballasjens art og innhold

0,5 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte (type I-glass) med påsatt kanyle av rustfritt stål (29 gauge), stivt kanyleskjold (polypropylen) og gummistempel (bromobutyl).

Den ferdigfylte sprøyten er montert i en ferdigfylt engangspenn laget av polykarbonat (PC), polyoksymetylen (POM) og akrylnitrilbutadienstyren (ABS).

Pakningsstørrelse med 1 ferdigfylt penn.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering

Den ferdigfylte endosepennen er kun til engangsbruk.

Den ferdigfylte pennen er kun til bruk av én person.

Zeydovio skal ikke brukes hvis oppløsningen ikke er klar, fargeløs og fri for synlige partikler.

Zeydovio skal ikke brukes hvis det har vært fryst.

«Bruksanvisningen» for legemidlet bakerst i pakningsvedlegget må følges nøye.

Destruksjon
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2075/001

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelbyrået (the European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu.

**VEDLEGG II**

**A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmark

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelseav periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelbyrået (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen seks måneder etter autorisasjon.

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTEREMBALLASJE – FERDIGFYLT PENN**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zydovio 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
glepaglutid

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 10 mg glepaglutid (som acetat) i 0,5 ml løsning.

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, mannitol, L-arginin, eddiksyre, vann til injeksjoner.
Se brosjyre for mer informasjon.

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
1 ferdigfylt penn

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

## 8. UTLØPSDATO

EXP

## 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses. Hold avstand til kjøleelementet.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

## 10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

## 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmark

## 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2075/001

## 13. BATCHNUMMER

Lot

## 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

## 15. BRUKSANVISNING

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zeydovio

## 17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D-strekkode med den unike identifikatoren inkludert.

## 18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT – FERDIGFYLT PENN**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zeydovio 10 mg injeksjon
glepaglutid
Subkutan bruk

## 2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til engangsbruk

## 3. UTLØPSDATO

EXP

## 4. BATCHNUMMER

Lot

## 5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

## 6. ANNET

Zealand Pharma A/S

# B. PAKNINGSVEDLEGG

**Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Zydovio 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**
glepaglutid

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apoteker eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon. .
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**


1. Hva Zeydovio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zeydovio
3. Hvordan du bruker Zeydovio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zeydovio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon


## 1. Hva Zeydovio er og hva det brukes mot

Zeydovio inneholder virkestoffet glepaglutid. Det brukes til å behandle voksne med kort tarm-syndrom (SBS). SBS er en tilstand som oppstår når noen har mistet en betydelig del av tynntarmen på grunn av kirurgi eller sykdom. Fordi tynntarmen er ansvarlig for å absorbere næringsstoffer, væsker og vitaminer fra maten, betyr det at kroppen ikke får i seg nok av det den trenger når tynntarmen er kortere.

Virkestoffet i Zeydovio, glepaglutid, er utviklet for å etterligne et hormon i kroppen som kalles glukagonlignende peptid-2 (GLP-2), som bidrar til å holde tarmen frisk. Dette hjelper tarmen med å absorbere næringsstoffer og væske fra mat og drikke.

## 2. Hva du må vite før du bruker Zeydovio

**Bruk ikke Zeydovio:**
- dersom du er allergisk overfor glepaglutid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har kreft eller det er mistanke om at du har kreft.
- hvis du har hatt kreft i mage-tarmkanalen (en rekke organer som fordøyer mat, absorberer næringsstoffer og fjerner avfall fra kroppen) de siste 5 årene. Dette inkluderer kreft som påvirker leveren, galleblæren eller gallegangen eller bukspyttkjertelen.

Ikke bruk Zeydovio hvis noe av ovennevnte gjelder for deg. Hvis du er usikker, kontakt lege, apotek eller sykepleier før du brukerk Zeydovio.

**Advarsler og forsiktighetsregler**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zeydovio

- hvis du har alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- hvis du har en tilstand som påvirker hjertet eller blodårene dine (hjerte- og karsykdommer), som for eksempel høyt blodtrykk (hypertensjon) eller et svakt hjerte (hjertesvikt). Tegn på dette kan inkludere plutselig vektøkning, hevelse i ansikt eller ankler og kortpustethet (dyspné).

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg, eller du er usikker, snakk med lege, apoteker eller sykepleier før du bruker Zeydovio. Legen din vil ta hensyn til disse faktorene når han/hun forskriver dette legemidlet.

Medisinske kontroller før og under behandling med Zeydovio

Polypper kan vokse på innsiden av magen, tynntarmen og tykktarmen (kolon). Dette undersøkes ved hjelp av en endoskopisk undersøkelse av mage og tarm for å se om du har polypper.

Før du begynner å bruke Zeydovio, vil legen din undersøke magesekken, tynntarmen og tykktarmen (kolonn) for polypper. Hvis det finnes polypper, vil de bli fjernet.

Det anbefales at legen din utfører disse undersøkelsene én gang i året de to første årene etter at behandlingen med Zeydovio er startet, og deretter minst hvert femte år.
Hvis det oppdages kreft i en polypp, vil legen din be deg om å slutte å bruke medisinen.

Forsnevring og/eller blokkering av tarmen: Forsnevring og/eller blokkering av tarmen har blitt rapportert ved bruk av glepaglutid. Hvis du utvikler en forsnevring eller blokkering av tarmen, vil legen din be deg om å slutte å ta Zeydovio i en periode. Du kan kanskje begynne å ta Zeydovio igjen når problemet er borte, hvis legen din vurderer at det er hensiktsmessig. Hvis forsnevring eller blokkering av tarmen blir et tilbakevendende problem, må legen din vurdere om du skal fortsette behandlingen med Zeydovio.

Sykdommer i galleblæren og gallegangene: Galleblærebetennelse, gallegangsbetennelse og gallestein har blitt rapportert hos pasienter som tar legemidler i samme legemiddelklasse som Zeydovio. Legen din vil overvåke hvordan leveren og galleblæren din fungerer. Hvis det oppdages bekymringsverdige endringer, kan legen din bestille en skanning av galleblæren og/eller gallegangene og vurdere om du bør fortsette behandlingen med Zeydovio.

Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt): Tilfeller av betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med Zeydovio. Hvis du utvikler pankreatitt, vil legen avgjøre om du kan fortsette behandlingen med Zeydovio.

Kroppsvæsker og elektrolytter

Legen vil overvåke kroppsvæskene og elektrolyttene dine, spesielt når du starter eller stopper behandlingen med Zeydovio. Det er fordi en ubalanse kan forårsake væskeoverbelastning (når kroppen har mer væske enn den kan håndtere) eller dehydrering (når kroppen ikke har nok væske).

Hvis du har en hjertesykdom (som hjertesvikt eller høyt blodtrykk), vil legen overvåke deg for tegn på væskeansamling i kroppen. Kontakt legen din umiddelbart hvis du oppdager plutselig vektøkning, hevelse i ansiktet eller anklene og/eller pustevansker. Den intravenøse støttebehandlingen du får må kanskje justeres hvis væskeansamling blir et problem.

Intravenøs støttebehandling (drypp) bør trappes gradvis ned og må ikke stoppes brått fordi det kan øke risikoen for uttørking (dehydrering). Dehydrering kan føre til akutte nyreproblemer. Kontakt lege hvis du opplever symptomer på dehydrering, inkludert sterk tørste, svimmelhet eller ørhet, tørr munn eller hvis du tisser mindre eller har mørkere urin enn vanlig. Det kan være nødvendig å justere dryppbehandlingen.

Andre undersøkelser

Legen din vil være spesielt nøye med å overvåke
- tarmfunksjonen din.
- deg for tegn som kan indikere problemer med leveren, galleblæren, gallegangene og bukspyttkjertelen.

Hvis legen din legger merke til betydelige endringer, kan det være nødvendig med ytterligere undersøkelser for å avgjøre om du bør fortsette behandlingen med Zeydovio.

**Barn og ungdom**
Zeydovio skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke er studert i denne aldersgruppen.

**Andre legemidler og Zeydovio**
Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Zeydovio kan øke absorpsjonen av andre legemidler fra tarmen, spesielt legemidler med lite intervall mellom trygg og skadelig dose. Legen din må kanskje endre dosen av andre medisiner du tar.

**Graviditet, amming og fertilitet**
Hvis du er gravid eller ammer, bør du unngå å bruke Zeydovio.

Hvis du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, må du rådføre deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

**Kjøring og bruk av maskiner**
Zeydovio påvirker ikke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 3. Hvordan du bruker Zeydovio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.. Behandlingen din vil bli startet av en lege som har erfaring med behandling av kort tarm-syndrom.

Den anbefalte dosen av Zeydovio er 10 mg to ganger i uken med et intervall på 3–4 dager mellom dosene.

Zeydovio er tilgjengelig i en ferdigfylt endosepenn.

- Injiser dosen på 10 mg Zeydovio under huden (subkutan injeksjon) i mageområdet (buken) eller lårene.
- Ikke injiser Zeydovio i en vene eller muskel.
- Hver gang du bruker Zeydovio, skal du velge et annet sted enn der du sist injiserte.
- Ikke del pennen din med andre.

Les og følg nøye «Bruksanvisningen» som er inkludert bakerst i dette pakningsvedlegget, før du bruker den ferdigfylte pennen.

**Dersom du tar for mye av Zeydovio**
Hvis du injiserer mer Zeydovio enn du burde, kontakt lege, apoteker eller sykepleier.

**Dersom du har glemt å ta Zeydovio**
Hvis du glemmer en dose, ta den så snart du husker det. Ta neste dose som opprinnelig planlagt. Du skal ikke ta to doser samme dag.

**Dersom du avbryter behandling med Zeydovio**
Fortsett å bruke dette legemidlet så lenge legen forskriver det til deg. Ikke slutt å bruke legemidlet uten å snakke med legen din. En plutselig stopp kan føre til endringer i væskebalansen din.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om bruken av dette legemidlet

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Alvorlige bivirkninger**
Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- Allergiske reaksjoner (hypersensitivitet). Kontakt legen din eller akuttmottak umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer: plutselige pustevansker eller kortpustethet; hevelse (i ansikt, lepper, tunge eller hals); tetthet i halsen eller problemer med å svelge; alvorlig utslett, elveblest eller kløe, spesielt hvis det er utbredt, svimmelhet; besvimelse eller kollaps, rask eller uregelmessig hjerterytme. Disse symptomene kan være livstruende og krever umiddelbar behandling.
- Taamstenose og/eller obstruksjon (innsnevring og/eller blokkering av tarmen). Kontakt legen din eller akuttmottak umiddelbart hvis du opplever symptomer som sterke magesmerter, oppkast, kramper, hevelse i magen eller rundt stomien og forstoppelse.
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt). Kontakt legen din eller akuttmottak umiddelbart hvis du opplever sterke smerter i øvre del av magen, kvalme, oppkast, smerter som forverres etter å ha spist og feber.
- Redusert flyt av galle fra galleblæren og/eller betennelse i galleblæren (kolecystitt). Kontakt legen din eller akuttmottak hvis du opplever symptomer som gulfarging av huden og det hvite i øynene, kløe, mørk urin og lys avføring eller smerter i øvre høyre side eller midten av magen.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- Infeksjon eller betennelse i gallegangen (kolangitt). Kontakt legen din eller akuttmottak hvis du opplever feber og frysninger, smerter i øvre høyre side av magen, gulfarging av huden eller det hvite i øynene, mørk urin og blek eller leirefarget avføring, kvalme eller oppkast, eller føler deg veldig svak eller uvel.

**Andre bivirkninger**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)
- Væskeretensjon/væskeoverbelastning
- Oppkast
- Smerter i magen
- Oppblåsthet
- Kvalme
- Rødhet, smerte eller hevelse på injeksjonsstedet
- Komplikasjoner ved stomi (en kunstig åpning til utskillelse av avføring), stomismerter, hevelse i stomien, rødhet og stomisår.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- Polypper (små unormale utvekster) i tykktarmen (kolorektalt)
- Polypper i magesekken (gastrisk)
- Forstoppelse

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- Polypper i tolvfingertarmen (duodenum)

**Melding av bivirkninger**
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som er oppført i Appendiks V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Zeydovio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen og etiketten på den ferdigfylte pennen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap 2 °C – 8 °C.
Skal ikke fryses. Hold avstand til kjøleelementet.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Ikke bruk dette legemidlet hvis oppløsningen ikke er klar, fargeløs og fri for synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Kast hele den brukte pennen i en beholder for skarpe gjenstander.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

**Sammensetning av Zeydovio**

- Virkestoffet er glepaglutid (som acetatsalt). Hver ferdigfylte endosepenn inneholder 10 mg glepaglutid (som acetatsalt) i 0,5 ml oppløsning.
- De andre hjelpestoffene er: L-histidin, mannitol, L-arginin, eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Zeydovio ser ut og innholdet i pakningen**
Zeydovio er en klar, fargeløs oppløsning.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning i en glasssprøyte (type I-glass) med en påsatt rustfri kanyle av rustfritt stå 29 gauge, stivt kanyleskjold (polypropylen) og gummistempel (bromobutyl).

Den ferdigfylte sprøyten er montert i en ferdigfylt engangs-penn laget av polykarbonat (PC), polyoksymetylen (POM) og akrylnitrilbutadienstyren (ABS).

Pakningsstørrelse med 1 ferdigfylt penn.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danmark

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelbyrået (the European Medicines Agency) : https://www.ema.europa.eu.

**BRUKSANVISNING**

**Zydovio 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn**
glepaglutid

**Les disse instruksjonene før du bruker pennen. Følg instruksjonene nøye under injeksjon.**

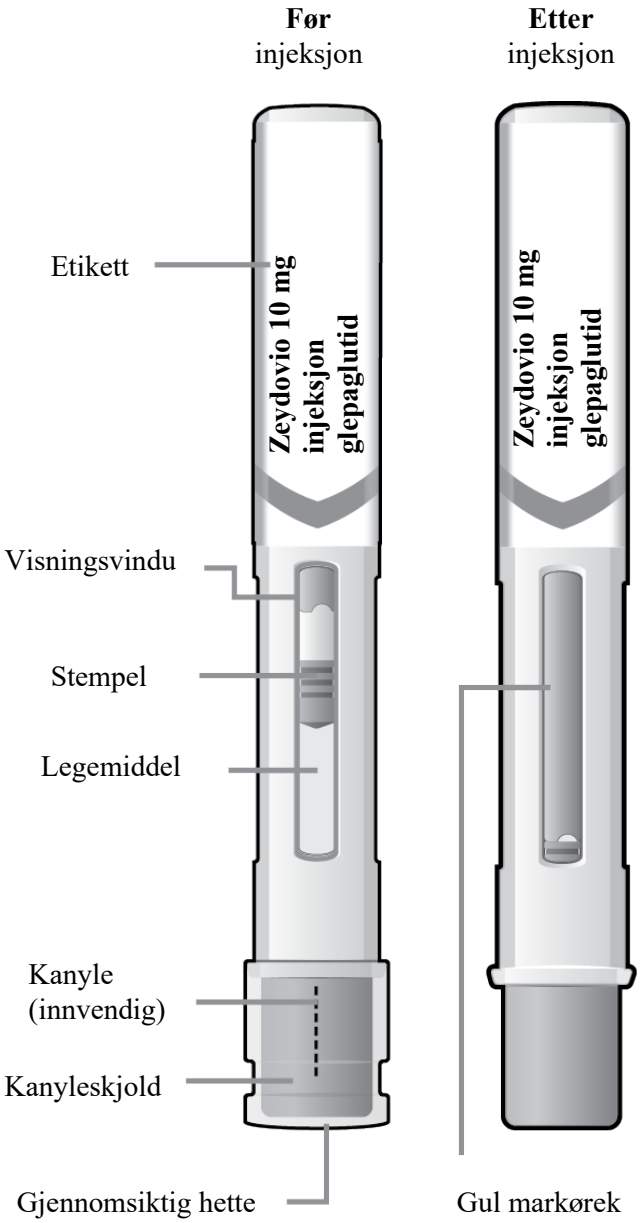
Hver Zeydovio ferdigfylte penn inneholder 1 dose 10 mg glepaglutid og skal injiseres under huden (subkutan injeksjon).

Pennen er kun til engangsbruk og kan ikke brukes på nytt.

Pennen har et visningsvindu for å kontrollere legemidlet og følge med på injeksjonen.

**Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du opplever bivirkninger.**

**Pennens deler**



Etter injeksjonen fyller den gule markøren visningsvinduet. Kanyleskjoldet glir ned over kanylen og låses på plass.

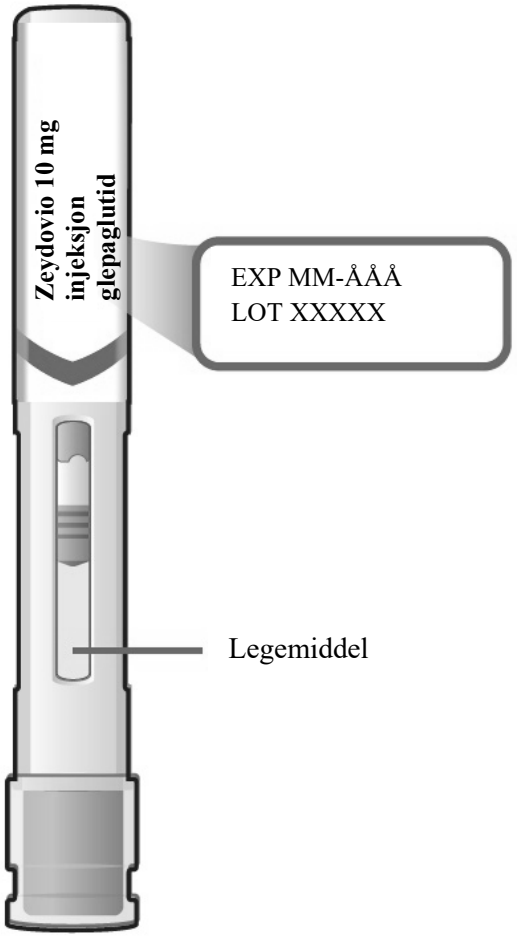
**Viktig informasjon**

- **Ikke** bruk pennen flere ganger
- **Del aldri** pennen med andre
- **Ikke** bruk pennen hvis:
  - den gjennomsiktige hetten mangler eller ikke sitter godt fast
  - pennen ser ut til å være skadet
  - utløpsdatoen (EXP) (trykt på etiketten og esken) er passert
- **Ikke** ta av den gjennomsiktige hetten før legemidlet skal injiseres

**Oppbevaring**

Se avsnitt 5 i pakningsvedlegget «Hvordan du oppbevarer Zeydovio».

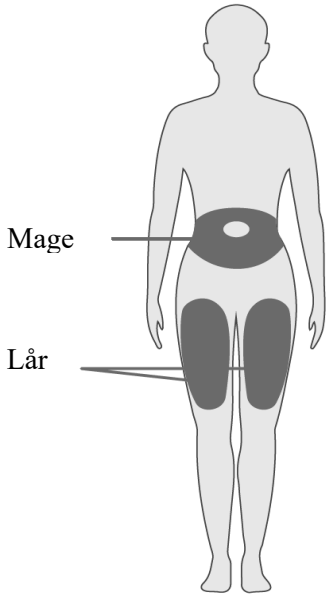
Oppbevar pennen utilgjengelig for barn.

| **Klargjøre en injeksjon** | |
|---|---|
| **1. Kontrollere pennen**<br>Kontroller pennen for å forsikre deg om at:<br>✓ Navnet på legemidlet er riktig<br>✓ Legemidlet er klart og IKKE inneholder partikler (det er normalt med luftbobler)<br>✓ Utløpsdatoen (EXP) IKKE er passert<br>✓ Det ikke er tegn på skade |  |

**2. Velg og rengjør injeksjonsstedet**

a. Velg et injeksjonssted på låret eller magen (minst 5 cm fra navlen). Velg et annet sted enn der du injiserte forrige gang.

**Ikke** injiser i områder der huden er øm, har blåmerker, er rød, hard, har arr eller har strekkmerker.
**Ikke** injiser gjennom klær.



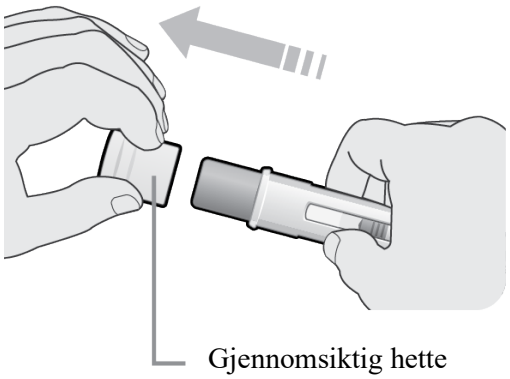

b. Fjern klær som dekker injeksjonsstedet slik at huden vises.

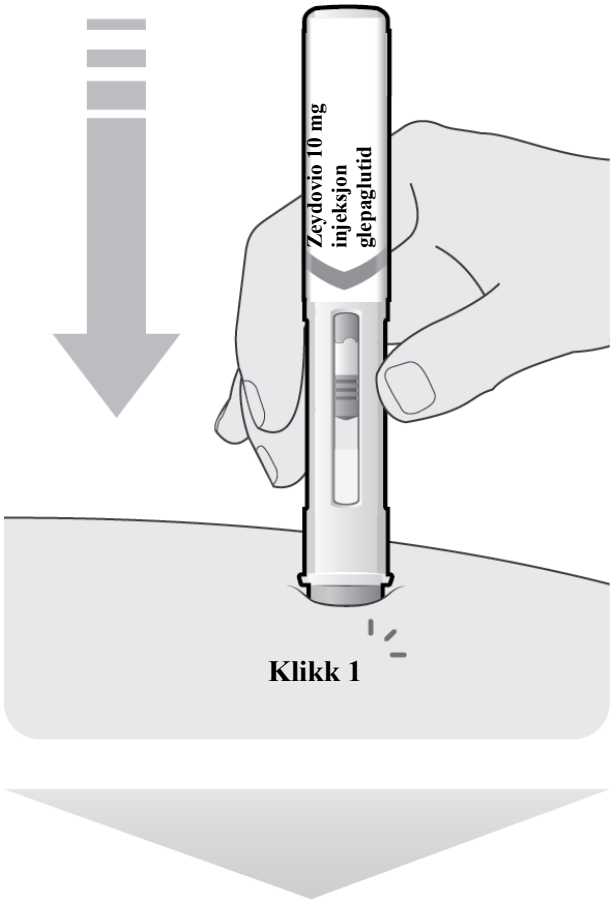
c. Rengjør injeksjonsstedet i henhold til instruksjoner fra lege, apotek eller sykepleier.

**3. Fjern den gjennomsiktige hetten**

Trekk den transparente hetten rett opp og av pennen.
Hetten skal ikke settes på igjen etter at den er fjernet.

For å unngå nålestikkskade, må du **ikke** berøre kanyleskjoldet.

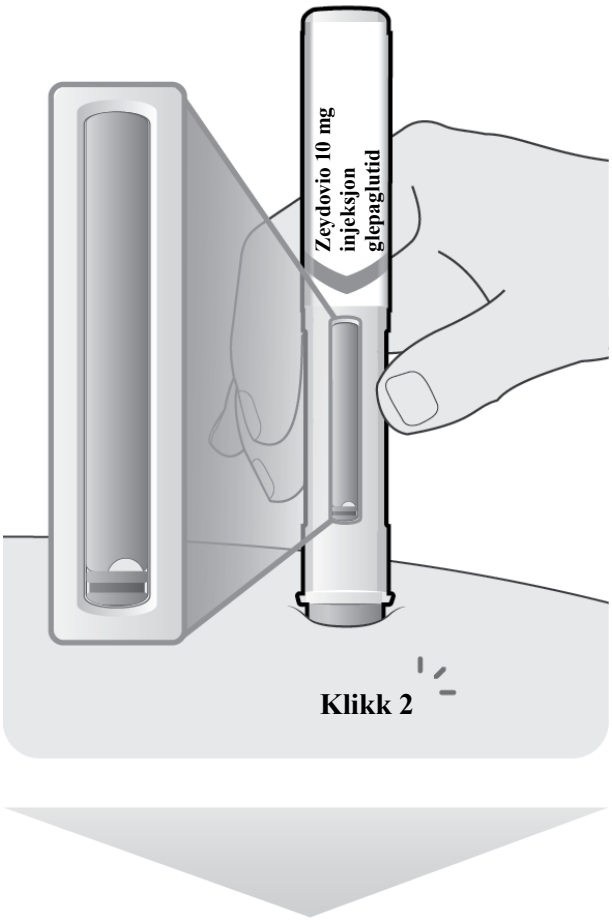


| Sette injeksjon | |
|---|---|
| **4. Sette injeksjon (tar 5-10 sekunder)**<br>a. Trykk pennen rett ned, og holdt den mot huden til kanyleskjoldet ikke lenger er synlig.<br><br>Du vil kanskje høre et klikk. | <br>**Klikk 1** |

b. Hold pennen inne til den gule markøren fyller visningsvinduet. Sjekk at den gule markøren har sluttet å bevege seg.

Du vil kanskje høre et nytt klikk.

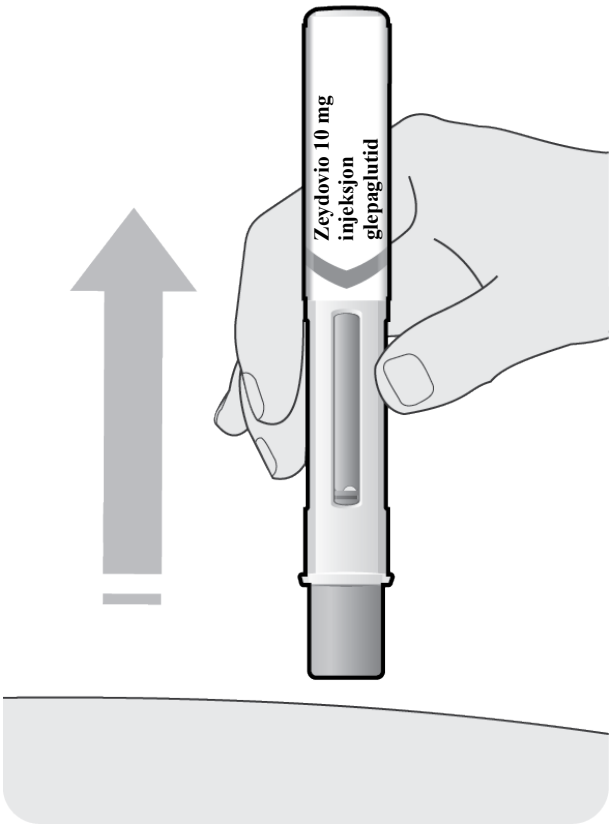
**Ikke** flytt, roter eller endre vinkelen på pennen under injeksjonen.



c. Løft pennen langsomt rett opp fra huden. Når pennen er løftet opp, glir kanyleskjoldet ned over kanylen og låses.

**Ikke** fjern pennen før hele dosen er gitt.

**Ikke** prøv å feste den transparente hetten på nytt.




| Avhende den brukte pennen | |
|---|---|
| **Annen informasjon**<br><br>Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.<br><br>Kast hele den brukte pennen i en beholder for skarpe gjenstander. | |