ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeydovio 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz zawiera 10 mg glepaglutydu (w postaci octanu) w 0,5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH 6,5–7,5 i osmolalności 200–380 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zeydovio jest wskazany w leczeniu dorosłych z zespołem krótkiego jelita (ang. Short Bowel Syndrome, SBS). Stan pacjentów po okresie adaptacji jelita po zabiegu chirurgicznym powinien być stabilny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu SBS.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Zeydovio do chwili, kiedy można będzie przyjąć, że stan pacjenta jest stabilny po okresie adaptacji jelita, ani do czasu zoptymalizowania pozajelitowej podaży płynów i żywienia u pacjenta. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać kolonoskopię całego jelita grubego oraz badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego (lub alternatywne badanie obrazowe), z usunięciem polipów w razie konieczności (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka glepaglutydu wynosi 10 mg podawana dwa razy w tygodniu.

Wynik leczenia należy ocenić po upływie 6 miesięcy. Jeżeli po tych 6 miesiącach nie uzyska się ogólnej poprawy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia lub całkowite przerwanie leczenia analogiem GLP-2.

Leczenie ciągłe zaleca się u pacjentów, u których odstąpiono od żywienia pozajelitowego.

Pominięta dawka
W przypadku pominięcia dawki produkt Zeydovio należy wstrzyknąć jak najszybciej, a kolejną dawkę należy podać w ustalonym wcześniej dniu. Nie należy podawać dwóch dawek tego samego dnia.

Monitorowanie leczenia
Ocena kliniczna powinna uwzględniać indywidualne cele leczenia i preferencje pacjenta. U wszystkich pacjentów należy na bieżąco ściśle monitorować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia klinicznego. Podczas leczenia glepaglutydem należy bardzo dokładnie kontrolować masę ciała i stan odżywienia pacjenta, aby zapewnić odpowiednie wsparcie żywieniowe.

Zaleca się wykonywanie kontrolnej kolonoskopii i endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego (lub alternatywnego badania obrazowego) raz w roku przez pierwsze 2 lata od rozpoczęcia leczenia, a następnie co najmniej raz na 5 lat (patrz punkt 4.4).

Przerwanie podawania leku
Przerwanie stosowania glepaglutydu może spowodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Zaleca się kontrolę równowagi wodno-elektrolitowej u pacjentów, którzy przerwali leczenie glepaglutydem (patrz punkt 4.4). Leczenie glepaglutydem należy przerwać, jeżeli nie uzyska się ogólnej poprawy stanu pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów glepaglutydem (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności jelit
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów, którzy podczas leczenia glepaglutydem uzyskali autonomię pokarmową. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące rozpoczynania leczenia glepaglutydem u pacjentów z SBS z zaburzeniami czynności jelit.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności glepaglutydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Produkt leczniczy Zeydovio należy podawać dwa razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, z zachowaniem odstępu 3–4 dni między dawkami, przy użyciu jednodawkowego wstrzykiwacza.

Zeydovio należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch lub udo za pomocą wstrzykiwacza. Zaleca się zmianę miejsc wstrzyknięć w obrębie wybranego obszaru podania (uda lub brzucha).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Instrukcje dotyczące stosowania produktu leczniczego znajdują się w „Instrukcji użycia” na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wykryty lub podejrzewany nowotwór złośliwy.

Pacjenci z nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego, w tym wątroby, dróg żółciowych i trzustki, w wywiadzie w okresie ostatnich pięciu lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory jelita grubego
W momencie rozpoczęcia leczenia glepaglutydem należy wykonać kolonoskopię z usunięciem polipów. W ciągu pierwszych 2 lat od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonywanie kolonoskopii raz na rok, a następnie co najmniej co 5 lat. W oparciu o charakterystykę pacjenta i jego choroby współistniejące należy dokonać indywidualnej oceny dotyczącej konieczności zwiększenia częstości wykonywania badań. Patrz także punkt 5.1. W przypadku wykrycia polipa zalecane jest postępowanie zgodne z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi polipów. W przypadku stwierdzenia nowotworu złośliwego należy przerwać leczenie glepaglutydem (patrz punkt 4.3).

Nowotwory żołądka i jelita
W badaniach klinicznych nad analogami glukagonopodobnego peptydu 2 (GLP-2) zgłaszano występowanie polipów żołądka i jelita cienkiego (patrz punkt 4.8). Dlatego w momencie rozpoczęcia leczenia glepaglutydem zaleca się wykonanie endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego lub innego badania obrazowego, następnie wykonywanie badania raz na rok w ciągu pierwszych 2 lat leczenia, a później co najmniej co 5 lat. W przypadku wykrycia polipa należy go usunąć. W przypadku stwierdzenia nowotworu złośliwego przewodu pokarmowego należy przerwać leczenie glepaglutydem (patrz punkt 4.3).

Zwężenie jelita i (lub) niedrożność jelit
W badaniach klinicznych nad glepaglutydem zgłaszano przypadki zwężenia jelita i (lub) niedrożności jelit (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpi zwężenie jelita i (lub) niedrożność jelit, zaleca się czasowe przerwanie leczenia glepaglutydem. Leczenie glepaglutydem można wznowić po ustąpieniu objawów niedrożności, jeżeli jest to wskazane klinicznie. W przypadku nawracającego zwężenia jelita i (lub) niedrożności stomii należy ponownie ocenić zasadność kontynuowania leczenia glepaglutydem.

Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych
W badaniach klinicznych z zastosowaniem analogów GLP-2 zgłaszano przypadki zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia dróg żółciowych (patrz punkt 4.8) i kamicy żółciowej. Zaleca się kontrolę czynności wątroby i pęcherzyka żółciowego. W przypadku stwierdzenia zmian istotnych klinicznie zaleca się dalszą ocenę, w tym badanie obrazowe pęcherzyka żółciowego i (lub) dróg żółciowych, oraz należy ponownie ocenić zasadność kontynuowania leczenia glepaglutydem.

Choroby trzustki
W badaniach klinicznych z zastosowaniem glepaglutydu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). W przypadku zapalenia trzustki należy ponownie ocenić zasadność kontynuowania leczenia.

Zaburzenie równowagi wodno-elektrolitowej
Aby uniknąć przeciążenia płynami lub odwodnienia, u pacjentów przyjmujących glepaglutyd konieczne jest staranne dostosowanie wsparcia pozajelitowego. Podczas całego okresu leczenia należy

dokładnie kontrolować równowagę wodno-elektrolitową, szczególnie w początkowym okresie leczenia oraz po przerwaniu podawania leku.

W badaniach klinicznych nad glepaglutydem zgłaszano przypadki przeciążenia płynami (patrz punkt 4.8). Pacjentów, szczególnie pacjentów z chorobami układu krążenia (takimi jak niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze), należy kontrolować pod wzgledem przeciążenia płynami oraz pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku nagłego zwiększenia masy ciała, obrzęku twarzy, obrzęku kostek i (lub) duszności. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego przeciążenia płynami należy dostosować wsparcie pozajelitowe.

Odwodnienie
Pacjenci z SBS są podatni na odwodnienie, które może prowadzić do ostrej niewydolności nerek. U pacjentów otrzymujących glepaglutyd należy ostrożnie zmniejszać wsparcie pozajelitowe i nie należy go nagle przerywać. Po zmniejszeniu wsparcia pozajelitowego należy ocenić bilans płynów pacjenta i, w razie konieczności, odpowiednio go wyrównać.

Przerwanie podawania leku
Przerwanie leczenia glepaglutydem może prowadzić do zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej. U pacjentów, którzy przerwali leczenie glepaglutydem, zaleca się kontrolę równowagi wodno-elektrolitowej.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze
Pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne produkty lecznicze wymagające dostosowywania dawki lub o wąskim indeksie terapeutycznym należy bardzo dokładnie kontrolować ze względu na możliwość zwiększonego wchłaniania (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Na podstawie działania farmakodynamicznego glepaglutydu istnieje możliwość zwiększonego wchłaniania jednocześnie stosowanych doustnych produktów leczniczych. Zaleca się zwiększenie częstości monitorowania klinicznego i (lub) laboratoryjnego produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym lub wymagających monitorowania klinicznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania glepaglutydu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania glepaglutydu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glepaglutyd/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Glepaglutydu ani jego metabolitów nie wykryto we krwi 4-dniowego potomstwa samic szczurów otrzymujących glepaglutyd.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Zeydovio w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu glepaglutydu na płodność u ludzi. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach nie wskazują na zaburzenia płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lek Zeydovio nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były, w kolejności malejącej częstości występowania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (61%), powikłania stomii żołądkowo-jelitowej (32,3%, na podstawie danych dotyczących pacjentów ze stomią), ból brzucha (30,9%), nudności (22%), zatrzymanie płynów/przeciążenie płynami (17,1%), wymiotowanie (14,6%) i rozdęcie jamy brzusznej (12,2%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem glepaglutydu, stwierdzone w trzech badaniach klinicznych fazy III (dwóch kontrolowanych placebo badaniach prowadzonych w grupach równoległych oraz jednym jednoramiennym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby), przedstawiono w poniższej tabeli. W badaniach tych 123 pacjentów z SBS w wieku od 18 do 82 lat otrzymywało glepaglutyd w dawce 10 mg raz lub dwa razy w tygodniu przez okres do 4,5 roku.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania, zdefiniowanych następująco:
bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zatrzymanie płynów/przeciążenie płynami*		
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Wymiotowanie Ból w jamie brzusznej Rozdęcie jamy brzusznej Nudności	Zwężenie jelita i (lub) niedrożność jelit* Zapalenie trzustki Polip jelita grubego Polipy żołądka Zaparcia	Polip dwunastnicy
Zaburzenia wątroby i przewodów żółciowych		Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Zapalenie dróg żółciowych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*		
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe	Powikłania stomii żołądkowo-jelitowej*		

* patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość
Działania niepożądane, takie jak nadwrażliwość, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia i wysypka rumieniowa, zgłaszano u 9,8% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nad glepaglutydem. Większość reakcji miała łagodne nasilenie, charakter miejscowy i była krótkotrwała. Trzy zdarzenia mogły wskazywać na uogólnioną reakcję nadwrażliwości na glepaglutyd, jednak żadne z nich nie wskazywało na anafilaksję ani ciężkie skórne działanie niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reaction, SCAR).

Zatrzymanie płynów/przeciążenie płynami
Działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów lub przeciążeniem płynami wystąpiły u 17,1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Reakcjami tymi były: obrzęk obwodowy, hiperwolemia, zatrzymanie płynów i obrzęk uogólniony.

Zwężenie jelita i (lub) niedrożność jelit
Działania niepożądane związane ze zwężeniem jelita i (lub) niedrożnością jelit wystąpiły u 8,9% pacjentów. Zdarzeniami tymi były: niedrożność jelit, zwężenie jelita, niedrożność jelita cienkiego i częściowa niedrożność jelit.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano u 61% pacjentów otrzymujących glepaglutyd. Reakcje te obejmowały takie objawy, jak stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, zasinaczenie w miejscu wstrzyknięcia lub krwiak w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, parestezja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia i świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały na ogół łagodne nasilenie.

Powikłania stomijne
Powikłania stomijne zgłaszano u 32,3% pacjentów ze stomią leczonych glepaglutydem. W około 14% przypadków konieczna była interwencja chirurgiczna. Najczęściej zgłaszanym powikłaniem w miejscu stomii był obrzęk/powiększenie stożka stomii o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Inne powikłania w miejscu stomii to: rumień, krwotok, owrzodzenie, zakażenie, podrażnienie i ból.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwlekowe (ang. anti-drug antibodies, ADA) wykryto łącznie u 88% pacjentów leczonych glepaglutydem. Częstość występowania i miana ADA osiągały wartości maksymalne po 12–24 tygodniach leczenia, a następnie wykazywały tendencję spadkową podczas dalszego leczenia glepaglutydem. Podobnie obserwowano, że przeciwciała ADA reagujące krzyżowo z ludzkim GLP-2, wykryte u 26% pacjentów, zanikały z czasem podczas dalszego leczenia glepaglutydem.

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania glepaglutydu w okresie leczenia trwającym do 4,5 roku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największą dawką glepaglutydu badaną w trakcie rozwoju klinicznego była pojedyncza dawka 96 mg podana podskórnie zdrowym ochotnikom. Największą dawką glepaglutydu stosowaną u pacjentów było 20 mg na dobę, podawane podskórnie przez 14 dni. Nie zaobserwowano żadnych nieoczekiwanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, kod ATC: A16AX26

Mechanizm działania

Glepaglutyd jest długo działającym analogiem GLP-2. Glepaglutyd składa się z 39 aminokwasów. Po wstrzyknięciu podskórnym glepaglutyd tworzy depozyt w tkance podskórnej, z którego uwalniany jest glepaglutyd i jego dwa główne metabolity (oba będące farmakologicznie czynnymi agonistami GLP-2).

GLP-2 jest peptydem wydzielanym przez komórki L zlokalizowane głównie w dystalnej części jelita krętego i w okrężnicy. GLP-2 wykazuje właściwości troficzne wobec jelit i wiadomo, że zwiększa przepływ krwi w jelitach i żyle wrotnej, hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku i zmniejsza motorykę jelit. W badaniach nieklinicznych wykazano, że glepaglutyd pobudza wzrost, prowadząc do zwiększenia grubości błony śluzowej i długości jelita.
W badaniu klinicznym fazy II u pacjentów z SBS glepaglutyd powodował zwiększenie wysokości nabłonka jelitowego i głębokości krypt.

Działanie farmakodynamiczne

W funkcjonalnych badaniach *in vitro* glepaglutyd jest agonistą receptora GLP-2 o wysokim powinowactwie, wykazującym aktywność wobec receptora w zakresie pikomolarnym. Agonistyczne działanie glepaglutydu potwierdzają dane *in vivo*, wykazujące istotne zwiększenie masy i długości jelita cienkiego u różnych gatunków zwierząt i przy różnych schematach dawkowania.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania związany z działaniem troficznym na błonę śluzową jelit, wydaje się, że istnieje ryzyko pobudzania rozwoju nowotworów jelita cienkiego i (lub) okrężnicy (patrz punkt 4.4).

Wchłanianie jelitowe
Zdolność glepaglutydu do poprawy wchłaniania jelitowego badano u 18 dorosłych pacjentów z SBS (13 z niewydolnością jelit i 5 z upośledzeniem czynności jelit), stosując dawki dobowe wynoszące 0,1 mg, 1 mg i 10 mg (N=12 w każdej grupie dawkowania), w 21-dniowym, jednoośrodkowym badaniu w układzie krzyżowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i oceniającym zakres dawek.

W drugim badaniu (EASE-4) wpływ glepaglutydu na wchłanianie jelitowe oceniano po 24 tygodniach podawania glepaglutydu w dawce 10 mg raz w tygodniu u 10 pacjentów z SBS (8 z niewydolnością jelit i 2 z zaburzeniami czynności jelit).

W obu badaniach wykazano klinicznie istotne zwiększenie zdolności wchłaniania jelitowego (w tym wchłaniania płynów, energii i elektrolitów) po zastosowaniu dawek 1 mg raz na dobę (ang. once daily, OD), 10 mg raz na dobę (OD) oraz 10 mg raz w tygodniu (ang. once weekly, OW). W badaniu EASE-4 średnia zmiana (odchylenie standardowe [SD]) wchłaniania płynów względem wartości wyjściowej do tygodnia 24 wynosiła 398,4 (581,6) g/dobę, a w przypadku wchłaniania energii – 1037,7 (1182,2) kJ/dobę. Parametry zdolności wchłaniania jelitowego zwiększyły się w podobnym stopniu w obu badaniach.

Nabłonek jelitowy
W badaniu EASE-1 mierzono stężenie cytruliny w osoczu, będące biomarkerem aktywacji receptora GLP-2 i masy enterocytów. Po 24 tygodniach leczenia w grupach otrzymujących glepaglutyd obserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia cytruliny w osoczu względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo.

Elektrofizjologia serca
W dawce 10 razy większej od zalecanej glepaglutyd nie wydłużał odstępu QT w stopniu istotnym klinicznie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie EASE-1
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania glepaglutydu w dawce 10 mg dwa razy w tygodniu (ang. twice weekly, TW) lub raz w tygodniu (OW) oceniano u 106 pacjentów z SBS (przydzielonych losowo do grup w stosunku 1:1:1) w 24-tygodniowym, randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo, trójramiennym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie EASE-1). Pacjenci byli zależni od wsparcia pozajelitowego (PS, ang. parenteral support), mieli stabilne zapotrzebowanie na PS i wymagali PS przez co najmniej 3 dni w tygodniu.

Średni wiek pacjentów wynosił 55 lat (zakres od 20 do 82 lat); 25 pacjentów miało powyżej 65 lat, 4 pacjentów – powyżej 75 lat, a kobiety stanowiły 53,8% pacjentów. Stomię miało 55% (58/106) pacjentów. Objętość PS zasadniczo zmniejszała się z czasem we wszystkich trzech grupach leczenia, przy czym obserwowano wyraźną zależność odpowiedzi od dawki, a większe zmniejszenie uzyskiwano przy częstszym podawaniu glepaglutydu. Po 24 tygodniach stosowania glepaglutydu w dawce 10 mg TW stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie objętości PS względem wartości wyjściowej w porównaniu z placebo (Tabela 2 i Rycina 1).

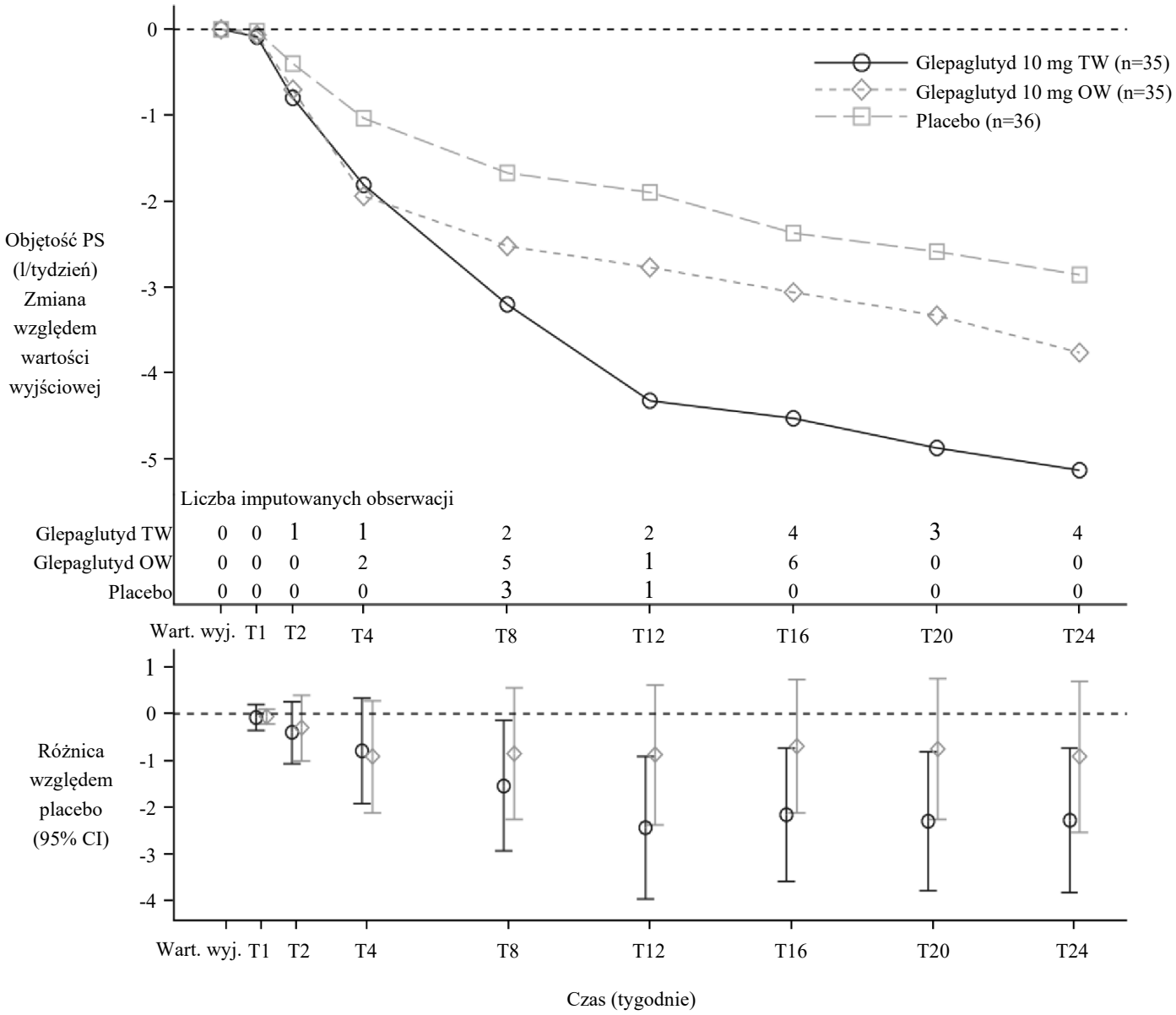
W tygodniu 24 łącznie 9 pacjentów całkowicie uniezależniło się od PS: 5 pacjentów (14%) w grupie TW i 4 pacjentów (11%) w grupie OW, natomiast w grupie placebo – żaden pacjent.

Schemat dawkowania glepaglutydu 10 mg OW nie jest zalecany.

Tabela 2: Wyniki badania EASE-1 w 24. tygodniu

Punkt końcowy	**Glepaglutyd TW (N=35)**	**Placebo (N=36)**	**Różnica TW-placebo [95 %CI] Wartość p**
Zmiana objętości PS (l/tydzień)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8;-0,7] p=0,0039
Pacjenci, u których tygodniowa objętość PS zmniejszyła się o co najmniej 20% (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3;48,9] p=0,0243
Pacjenci, u których liczba dni stosowania PS zmniejszyła się o więcej niż 1 dzień (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4;51,0] p=0,0043

***** NS: nieistotne statystycznie



Skróty: TW: dwa razy w tygodniu; OW: raz w tygodniu; N: liczba pacjentów w pełnym zestawie analiz; CR: imputacja typu copy-reference; MI: wielokrotna imputacja; PS: wsparcie pozajelitowe.
Uwagi: Model MMRM uwzględnia grupę leczenia, wizytę, czynnik stratyfikacyjny oraz interakcję między leczeniem a wizytą jako czynniki, a wyjściową objętość PS (l/tydzień) jako współzmienną. Oszacowanie wariancji oparto na nieustrukturyzowanej macierzy kowariancji w obrębie grupy leczenia. Czynnik stratyfikacyjny: wymagana tygodniowa objętość PS <12 l/tydzień i ≥12 l/tydzień.

Rycina 1: EASE-1 – Zmiana objętości PS (l/tydzień) względem wartości wyjściowej na poszczególnych wizytach – estymand strategii polityki leczenia – pierwotna analiza statystyczna (MI CR)

Badanie EASE-2
Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną oceniano u 114 pacjentów z SBS (96 pacjentów, którzy ukończyli badanie EASE-1, oraz 18 pacjentów wcześniej nieleczonych, przydzielonych losowo bezpośrednio do badania EASE-2).

Wyniki badania EASE-1 potwierdzono: po 6 miesiącach stosowania glepaglutydu w dawce 10 mg TW zmiana objętości PS względem wartości wyjściowej wynosiła -5,4 l/tydzień. Zmniejszenie to

utrzymywało się przez okres do 2 lat; u 28 pacjentów, którzy ukończyli 2 lata leczenia glepaglutydem w dawce 10 mg TW, średnie zmniejszenie objętości PS wynosiło 6,4 l/tydzień.

Zmniejszenie liczby dni stosowania PS o ≥1 dzień/tydzień obserwowano u 61,7% pacjentów leczonych glepaglutydem w dawce 10 mg TW przez 6 miesięcy, u 60,0% po 12 miesiącach i u 67,9% po 24 miesiącach.

Zmniejszenie tygodniowej objętości PS względem wartości wyjściowej o co najmniej 20% stwierdzono odpowiednio u 74,5%, 85,7% i 92,9% pacjentów po 6, 12 i 24 miesiącach leczenia glepaglutydem w dawce 10 mg TW.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zeydovio w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu krótkiego jelita (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podskórnym wstrzyknięciu glepaglutydu czas do osiągnięcia maksymalnej ekspozycji wynosił 4–36 h i 4–24 h odpowiednio w przypadku podawania OW i TW. Stan stacjonarny osiąga się po 2–3 tygodniach leczenia glepaglutydem.

Maksymalna ekspozycja u pacjentów z SBS po długotrwałym leczeniu glepaglutydem w dawce 10 mg TW przez okres do 4,5 roku wynosiła 4731 pmol/l (średnia geometryczna C_{max}; zakres [1755; - 13 510]), natomiast podanie zdrowemu uczestnikowi maksymalnej dawki glepaglutydu wynoszącej 96 mg w dawce pojedynczej prowadziło do maksymalnej ekspozycji wynoszącej 73 677 pmol/l (średnia geometryczna C_{max}; zakres [42 934; 155 908]). Nie badano większych dawek ani większej ekspozycji.

Glepaglutyd jest w znacznym stopniu metabolizowany w miejscu podania podskórnego, co skutkuje małą (0,5%) bezwzględną biodostępnością leku macierzystego po wstrzyknięciu podskórnym. Znaczne ilości aktywnych metabolitów M1 i M2 są uwalniane z miejsca podania, a po osiągnięciu stanu stacjonarnego skumulowana tygodniowa ekspozycja (AUC_{0-168h}) na M1 i M2 podczas dawkowania TW przekracza ekspozycję na związek macierzysty odpowiednio 1,8-krotnie i 21-krotnie. Powoduje to znacznie większą farmakologicznie istotną biodostępność glepaglutydu w porównaniu z bezwzględną biodostępnością związku macierzystego.

Współczynnik kumulacji glepaglutydu całkowitego wynosi około 1,7 podczas dawkowania TW. Przeciwciała przeciwko glepaglutydowi mają znikomy wpływ na ten współczynnik.

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu dożylnym objętość dystrybucji leku macierzystego (V_{SS}) w stanie stacjonarnym wynosi 14,0 l. Po podaniu dożylnym obserwowano podobnie małe objętości dystrybucji leku macierzystego oraz metabolitów M1 i M2, co wskazuje na ich dystrybucję do przestrzeni pozakomórkowej (na podstawie danych uzyskanych u zwierząt).

Metabolizm

Po podskórnym wstrzyknięciu glepaglutydu w wyniku degradacji proteolitycznej od strony końca karboksylowego powstają aktywne metabolity. Glepaglutyd całkowity obejmuje substancję macierzystą, M1 i M2. Wszystkie metabolity są silnymi agonistami GLP-2 *in vitro*.

Glepaglutyd, M1 i M2 są następnie metabolizowane na szlakach katabolicznych do małych peptydów, które są dalej metabolizowane do wolnych aminokwasów.

Eliminacja

Główną drogą eliminacji jest metabolizm proteolityczny.

Szacowany efektywny okres półtrwania glepaglutydu w dawce 10 mg podawanej podskórnie TW pacjentom z SBS wynosi około 70 godzin.

Po podaniu dożylnym zdrowym uczestnikom klirens związku macierzystego glepaglutydu wynosił 5,72 l/h.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych uczestników całkowita ekspozycja na glepaglutyd (AUC) zwiększała się proporcjonalnie do dawki po podaniu pojedynczych dawek do 24 mg oraz w stanie stacjonarnym po podawaniu raz w tygodniu dawek w zakresie od 5 do 10 mg.

Farmakokinetyka w subpopulacjach

Na podstawie obserwowanych danych i analizy farmakokinetyki populacyjnej (PK) stwierdzono, że wiek (badany zakres 18–82 lat), płeć, masa ciała (badany zakres 42,4–107 kg), rasa ani zaburzenia czynności nerek (łagodne, umiarkowane lub ciężkie) nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu fazy I oceniano wpływ zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę glepaglutydu po podskórnym podaniu glepaglutydu w dawce 10 mg. Ciężkie zaburzenia czynności nerek/schyłkowa niewydolność nerek nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę glepaglutydu. Patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce glepaglutydu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Patrz punkt 4.2.

Interakcje między lekami

W badaniach *in vitro* nie wykazano, aby glepaglutyd miał zdolność hamowania lub indukowania enzymów CYP450 ani hamowania ludzkich białek transportujących leki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania rakotwórczości przeprowadzono na szczurach i myszach. U myszy glepaglutyd nie indukował rozrostu nowotworowego w przewodzie pokarmowym. U szczurów gruczolaki i gruczolakoraki dwunastnicy obserwowano począwszy od najniższej dawki wynoszącej 0,2 mg/kg/dobę, odpowiadającej narażeniu co najmniej 4-krotnie większemu niż narażenie u ludzi.

Włókniakomięsaki stwierdzano w miejscach wstrzyknięcia przy wszystkich poziomach dawek u samców szczurów i myszy i uznaje się je za reakcję na przewlekłe podrażnienie i stan zapalny tkanek u gryzoni. Nowotworów tych nie obserwowano u samic i prawdopodobnie mają one ograniczone znaczenie dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
Mannitol
L-arginina (do ustalenia pH)
Kwas octowy (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce ze szkła (szkło typu I) z dołączoną igłą ze stali nierdzewnej 29 G, sztywną osłoną igły (polipropylen) oraz tłokiem gumowym (bromobutyl).

Ampułko-strzykawka jest umieszczona w jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z poliwęglanu (PC), polioksymetylenu (POM) i kopolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenowego (ABS).

Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące utylizacji i innych czynności

<u>Postępowanie z produktem</u>

Jednodawkowy wstrzykiwacz jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania tylko przez jedną osobę.

Produktu Zeydovio nie należy stosować, jeśli roztwór nie jest przezroczysty, bezbarwny i nie jest wolny od widocznych cząstek.

Produktu Zeydovio nie należy stosować, jeśli został zamrożony.

Należy dokładnie przestrzegać „Instrukcji użycia” produktu leczniczego zamieszczonej na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2075/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeydovio 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
glepaglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 10 mg glepaglutydu (w postaci octanu) w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: l-histydyna, mannitol, l-arginina, kwas octowy, woda do wstrzykiwań.
W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wstrzykiwacz

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Tylko do jednorazowego użytku
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2075/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zeydovio

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zeydovio 10 mg do wstrzykiwań
glepaglutyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Tylko do jednorazowego użytku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

Zealand Pharma A/S

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Zeydovio 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
glepaglutyd

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zeydovio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zeydovio
3. Jak stosować lek Zeydovio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zeydovio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zeydovio i w jakim celu się go stosuje

Lek Zeydovio zawiera substancję czynną glepaglutyd. Stosuje się go w leczeniu osób dorosłych z zespołem krótkiego jelita (ang. short bowel syndrome, SBS). SBS jest stanem, który występuje, gdy w wyniku zabiegu chirurgicznego lub choroby dochodzi do utraty znacznej części jelita cienkiego. Ponieważ jelito cienkie odpowiada za wchłanianie składników odżywczych, płynów i witamin z pożywienia, jego mniejsza długość oznacza, że organizm nie może wchłonąć wystarczającej ilości potrzebnych mu substancji.

Substancja czynna leku Zeydovio, glepaglutyd, została opracowana tak, aby naśladować działanie występującego w organizmie hormonu zwanego glukagonopodobnym peptydem 2 (GLP-2), który pomaga utrzymać jelita w prawidłowym stanie. Dzięki temu jelita mogą wchłaniać składniki odżywcze i płyny z pożywienia i napojów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zeydovio

Kiedy nie stosować leku Zeydovio:
- jeśli pacjent ma uczulenie na glepaglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent choruje lub istnieje podejrzenie, że choruje na nowotwór;
- jeśli pacjent miał w ciągu ostatnich 5 lat nowotwór przewodu pokarmowego (zespołu narządów, który trawi pokarm, wchłania składniki odżywcze i usuwa zbędne substancje z organizmu) – dotyczy to nowotworów wątroby, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych oraz trzustki.

Nie należy stosować leku Zeydovio, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Zeydovio należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Zeydovio należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca lub naczyń krwionośnych (choroba układu krążenia), taka jak wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze) lub osłabienie czynności serca (niewydolność serca) – objawami tych zaburzeń mogą być nagłe zwiększenie masy ciała, obrzęk twarzy lub kostek oraz duszność.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta lub pacjent ma wątpliwości, przed zastosowaniem leku Zeydovio należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Lekarz weźmie te czynniki pod uwagę podczas przepisywania tego leku.

Badania kontrolne przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekiem Zeydovio

Polipy mogą rozwijać się na wewnętrznej powierzchni żołądka, jelita cienkiego i jelita grubego (okrężnicy). W celu sprawdzenia, czy występują polipy, wykonuje się badanie endoskopowe żołądka i jelit.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zeydovio lekarz zleci zbadanie żołądka, jelita cienkiego i jelita grubego (okrężnicy) pod względem obecności polipów. W przypadku wykrycia polipów zostaną one usunięte.

Zaleca się, aby lekarz wykonywał te badania raz w roku przez pierwsze dwa lata po rozpoczęciu leczenia lekiem Zeydovio, a następnie co najmniej raz na pięć lat.

Jeśli w polipie zostanie wykryty nowotwór, lekarz zaleci przerwanie stosowania leku.

Zwężenie jelita i (lub) niedrożność jelit: podczas stosowania glepaglutydu zgłaszano przypadki zwężenia jelita i (lub) niedrożności jelit. Jeśli u pacjenta wystąpi zwężenie jelita lub niedrożność jelit, lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Zeydovio na pewien czas. Stosowanie leku może być ponownie rozpoczęte po ustąpieniu problemu, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Jeśli zwężenie jelita lub niedrożność jelit będą nawracać, lekarz będzie musiał rozważyć, czy pacjent powinien kontynuować leczenie lekiem Zeydovio.

Choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych: U pacjentów przyjmujących leki z tej samej grupy co lek Zeydovio zgłaszano zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych i kamienie żółciowe. Lekarz będzie monitorował czynność wątroby i pęcherzyka żółciowego. Jeśli zostaną stwierdzone jakiekolwiek niepokojące zmiany, lekarz może zlecić badanie obrazowe pęcherzyka żółciowego i (lub) dróg żółciowych oraz rozważy, czy pacjent powinien kontynuować leczenie lekiem Zeydovio.

Zapalenie trzustki: U pacjentów leczonych lekiem Zeydovio zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Jeśli u pacjenta wystąpi zapalenie trzustki, lekarz zdecyduje, czy należy kontynuować leczenie lekiem Zeydovio.

Płyny ustrojowe i elektrolity

Lekarz będzie kontrolował ilość płynów i elektrolitów w organizmie pacjenta, szczególnie na etapie rozpoczynania lub kończenia leczenia lekiem Zeydovio. Jest to konieczne, ponieważ zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą prowadzić do przeciążenia płynami (gdy w organizmie

znajduje się więcej płynów, niż jest on w stanie prawidłowo wykorzystać) lub odwodnienia (gdy w organizmie nie ma wystarczającej ilości płynów).

Jeśli u pacjenta występuje choroba serca (taka jak niewydolność serca lub wysokie ciśnienie krwi), lekarz będzie kontrolował pacjenta pod względem objawów gromadzenia się płynów w organizmie. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku nagłego zwiększenia masy ciała, obrzęku twarzy lub kostek i (lub) trudności w oddychaniu. Jeśli gromadzenie się płynów stanie się problemem, może być konieczne dostosowanie wsparcia dożylnego podawanego we wlewie kroplowym (kroplówce).

Wsparcie dożylne podawane we wlewie kroplowym (kroplówce) należy zmniejszać stopniowo i nie należy go nagle przerywać, ponieważ może to zwiększyć ryzyko odwodnienia. Odwodnienie może prowadzić do ostrych zaburzeń czynności nerek. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów odwodnienia, takich jak bardzo silne pragnienie, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, suchość w jamie ustnej albo oddawanie mniejszej niż zwykle ilości moczu lub moczu o ciemniejszym zabarwieniu. Może być konieczne dostosowanie wsparcia dożylnego podawanego we wlewie kroplowym.

Inne badania kontrolne

Lekarz będzie szczególnie uważnie kontrolował:
- czynność jelit pacjenta;
- pacjenta pod względem objawów wskazujących na zaburzenia dotyczące wątroby, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych i trzustki.

Jeśli lekarz stwierdzi istotne zmiany, mogą być konieczne dalsze badania w celu ustalenia, czy pacjent powinien kontynuować leczenie lekiem Zeydovio.

Dzieci i młodzież
Leku Zeydovio nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano go w tej grupie wiekowej.

Lek Zeydovio a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lek Zeydovio może zwiększać wchłanianie innych leków z jelit, szczególnie tych, w przypadku których różnica między dawką bezpieczną a szkodliwą jest niewielka. Lekarz może być zmuszony do zmiany dawki innych leków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, zaleca się unikanie stosowania leku Zeydovio.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Zeydovio nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

3. Jak stosować lek Zeydovio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Leczenie rozpocznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu zespołu krótkiego jelita.

Zalecana dawka leku Zeydovio wynosi 10 mg dwa razy w tygodniu, z zachowaniem odstępu 3–4 dni między dawkami.

Lek Zeydovio jest dostępny w postaci jednodawkowego wstrzykiwacza.

- Dawkę 10 mg leku Zeydovio należy wstrzyknąć pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w okolicy brzucha lub uda.
- Nie należy wstrzykiwać leku Zeydovio do żyły ani mięśnia.
- Przy każdym zastosowaniu leku Zeydovio należy wybrać inne miejsce niż miejsce poprzedniego wstrzyknięcia.
- Nie należy udostępniać wstrzykiwacza innym osobom.

Przed użyciem wstrzykiwacza należy uważnie przeczytać „Instrukcję użycia” zamieszczoną na końcu niniejszej ulotki i postępować zgodnie z nią.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zeydovio
W przypadku wstrzyknięcia większej niż zalecana dawki leku Zeydovio należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Zeydovio
W przypadku pominięcia dawki należy zastosować ją jak najszybciej po przypomnieniu sobie o niej. Następną dawkę należy zastosować w pierwotnie zaplanowanym terminie. Nie należy przyjmować 2 dawek tego samego dnia.

Przerwanie stosowania leku Zeydovio
Lek należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz. Nie należy przerywać stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem, ponieważ nagłe przerwanie stosowania może spowodować zmiany równowagi płynów w organizmie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwość). Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na oddział ratunkowy, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: nagłe trudności w oddychaniu lub duszność; obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła; uczucie ucisku w gardle lub trudności w połykaniu; ciężka wysypka, pokrzywka lub świąd, zwłaszcza jeśli są rozległe; zawroty głowy; omdlenie lub zapaść; szybkie lub nieregularne bicie serca. Objawy te mogą zagrażać życiu i wymagają natychmiastowego leczenia.
- Zwężenie jelita i (lub) niedrożność jelit (zwężenie i (lub) zablokowanie jelita). Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na oddział ratunkowy, jeśli wystąpią objawy, takie jak silny ból brzucha, wymiotowanie, skurcze, obrzęk brzucha lub okolicy stomii oraz zaparcia.
- Zapalenie trzustki. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na oddział ratunkowy, jeśli wystąpi silny ból w nadbrzuszu, nudności, wymiotowanie, ból nasilający się po jedzeniu i gorączka.
- Zmniejszony odpływ żółci z pęcherzyka żółciowego i (lub) zapalenie pęcherzyka żółciowego. Należy skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na oddział ratunkowy, jeśli wystąpią objawy, takie jak zażółcenie skóry i białkówek oczu, świąd, ciemne zabarwienie moczu i jasne stolce lub ból w prawej górnej części albo w środkowej części brzucha.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)
- Zakażenie lub zapalenie dróg żółciowych. Należy skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się na oddział ratunkowy, jeśli wystąpi gorączka i dreszcze, ból w prawej górnej części brzucha, zażółcenie skóry lub białkówek oczu, ciemne zabarwienie moczu i blade lub odbarwione stolce, nudności lub wymiotowanie albo bardzo silne osłabienie lub złe samopoczucie.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- Zatrzymanie płynów/przeciążenie płynami
- Wymiotowanie
- Ból brzucha (ból w jamie brzusznej)
- Wzdęcie (rozdęcie jamy brzusznej)
- Mdłości (nudności)
- Zaczerwienienie, ból lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- Powikłania stomijne (stomia to sztuczny otwór umożliwiający usuwanie treści jelitowej), ból stomii, obrzęk stomii, zaczerwienienie i owrzodzenie stomii.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- Polipy (małe nieprawidłowe narośla) w jelicie grubym (polipy okrężnicy i odbytnicy)
- Polipy w żołądku (polipy żołądka)
- Zaparcia

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)
- Polipy w początkowym odcinku jelita cienkiego (dwunastnicy)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zeydovio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie wstrzykiwacza po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli roztwór nie jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od widocznych cząstek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Cały zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić do pojemnika na odpady ostre.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zeydovio
Substancją czynną leku jest glepaglutyd (w postaci octanu). Każdy jednodawkowy wstrzykiwacz zawiera 10 mg glepaglutydu (w postaci octanu) w 0,5 ml roztworu.
Pozostałe składniki to: l-histydyna, mannitol, l-arginina, kwas octowy i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zeydovio i co zawiera opakowanie
Lek Zeydovio jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu w strzykawce ze szkła (szkło typu I) z dołączoną igłą ze stali nierdzewnej 29 G, usztywnioną osłoną igły (polipropylen) i gumowym tłokiem (bromobutyl).

Ampułko-strzykawka jest umieszczona w jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z poliwęglanu (PC), polioksymetylenu (POM) i kopolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenowego (ABS).

Opakowanie zawiera 1 wstrzykiwacz.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Zeydovio 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
glepaglutyd

Przed wykonywaniem wstrzyknięcia należy dokładnie przeczytać instrukcje. Podczas wykonywania wstrzyknięcia należy dokładnie przestrzegać instrukcji.

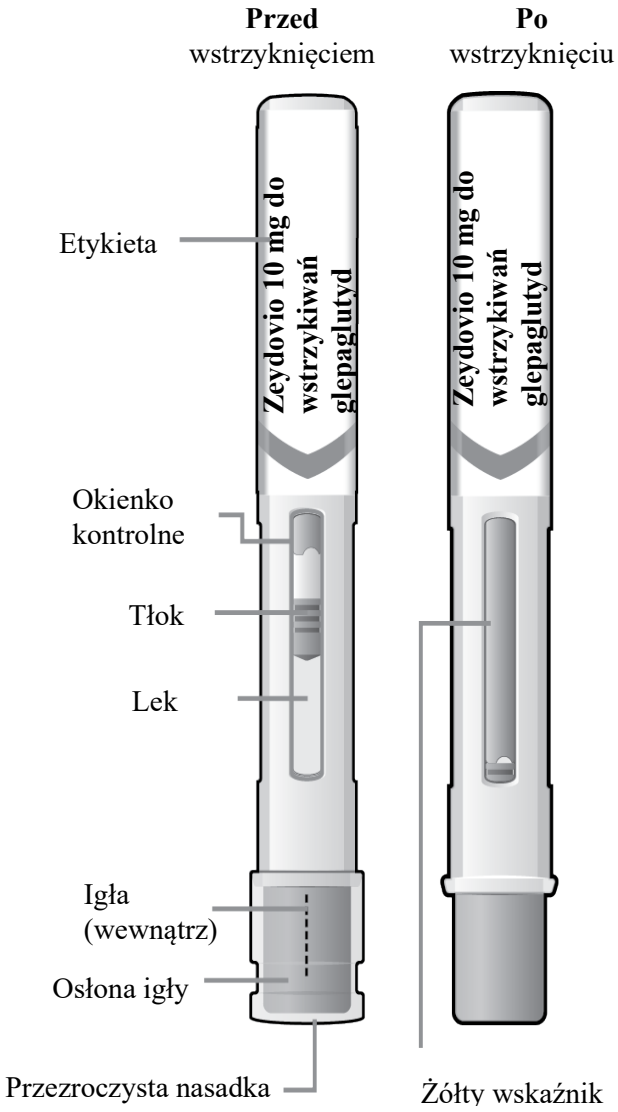
Każdy wstrzykiwacz Zeydovio zawiera 1 dawkę 10 mg glepaglutydu, którą należy wstrzyknąć pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Wstrzykiwacz jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia i nie można go używać ponownie.

Wstrzykiwacz jest wyposażony w okienko kontrolne umożliwiające sprawdzenie leku i kontrolę przebiegu wstrzyknięcia.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Części wstrzykiwacza



Po wstrzyknięciu żółty wskaźnik wypełni okienko kontrolne. Osłona igły przesunie się w dół, zakrywając igłę, i zablokuje się.

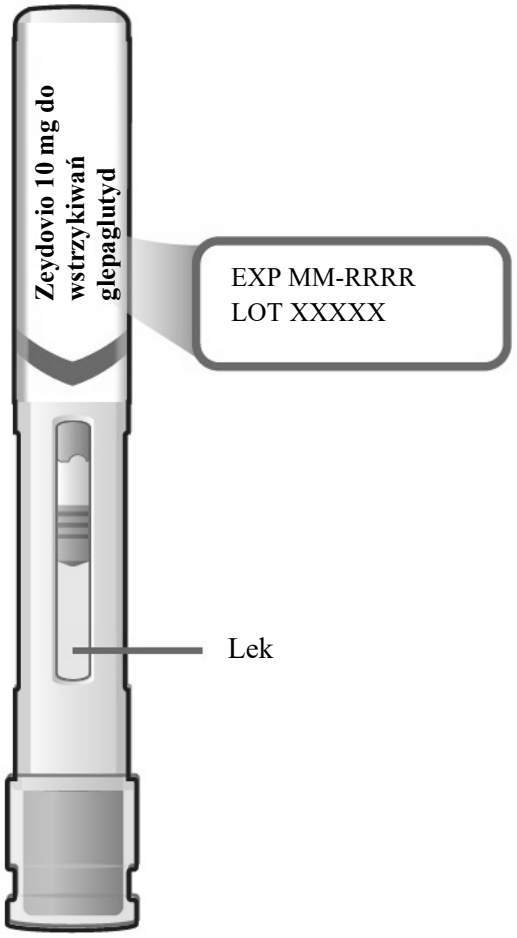
Ważne informacje

- **Nie** używać ponownie wstrzykiwacza.
- **Nigdy nie udostępniać** wstrzykiwacza innym osobom.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli:
  - brakuje przezroczystej nasadki lub nie jest ona prawidłowo zamocowana;
  - wstrzykiwacz wygląda na uszkodzony;
  - upłynął termin ważności (EXP) podany na etykiecie i pudełku.
- **Nie** zdejmować przezroczystej nasadki aż do momentu wykonywania wstrzyknięcia.

Przechowywanie

Patrz punkt 5 ulotki dołączonej do opakowania „Jak przechowywać lek Zeydovio".

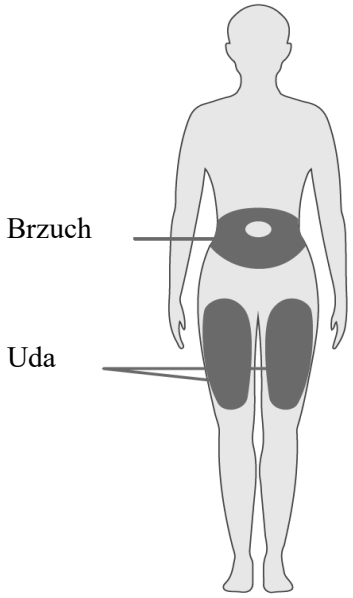
Wstrzykiwacz należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przygotowanie do wstrzyknięcia	
1. Sprawdzenie wstrzykiwacza Należy sprawdzić wstrzykiwacz i upewnić się, że: ✓ nazwa leku jest prawidłowa; ✓ lek jest przezroczysty i NIE zawiera cząstek (pęcherzyki powietrza są zjawiskiem prawidłowym); ✓ termin ważności (EXP) NIE upłynął; ✓ nie ma oznak uszkodzenia.	

2. Wybór i oczyszczenie miejsca wstrzyknięcia

a. Wybrać miejsce wstrzyknięcia na udzie lub brzuchu (co najmniej 5 cm od pępka). Wybrać inne miejsce niż miejsce poprzedniego wstrzyknięcia.

Nie wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona, stwardniała, pokryta bliznami lub rozstępami.
Nie wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.



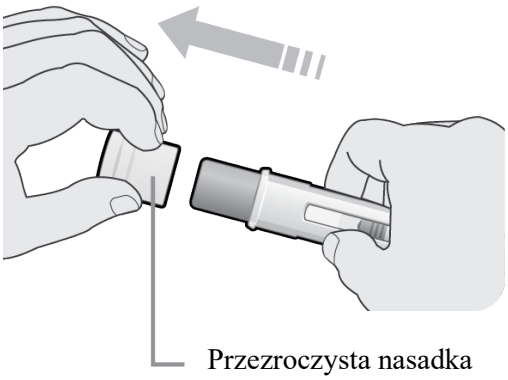
b. Zdjąć ubranie zakrywające miejsce wstrzyknięcia, aby odsłonić skórę.

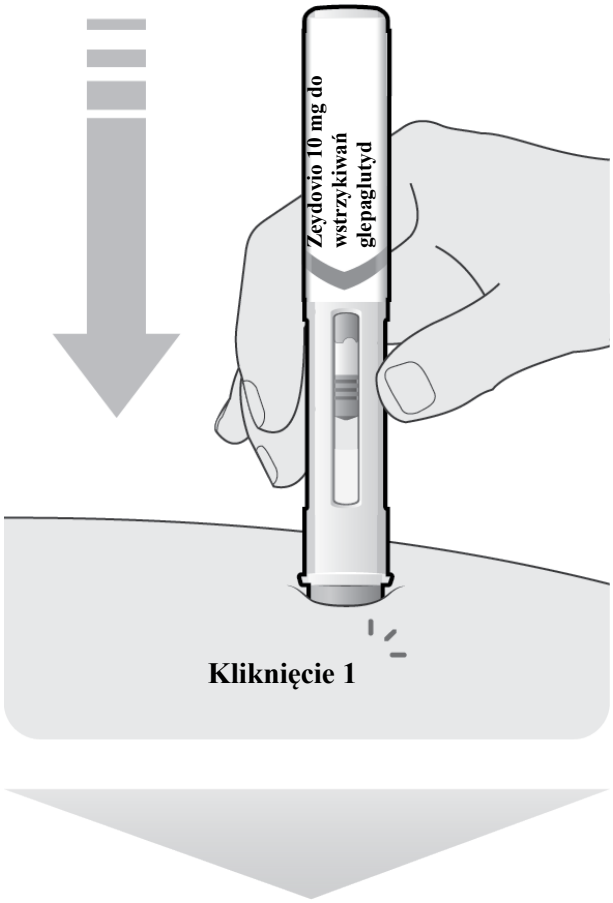
c. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

3. Zdjęcie przezroczystej nasadki

Ściągnąć przezroczystą nasadkę ze wstrzykiwacza prostym ruchem.
Po zdjęciu nasadki nie należy zakładać jej ponownie.

Aby uniknąć zakłucia igłą, **nie** dotykać osłony igły.

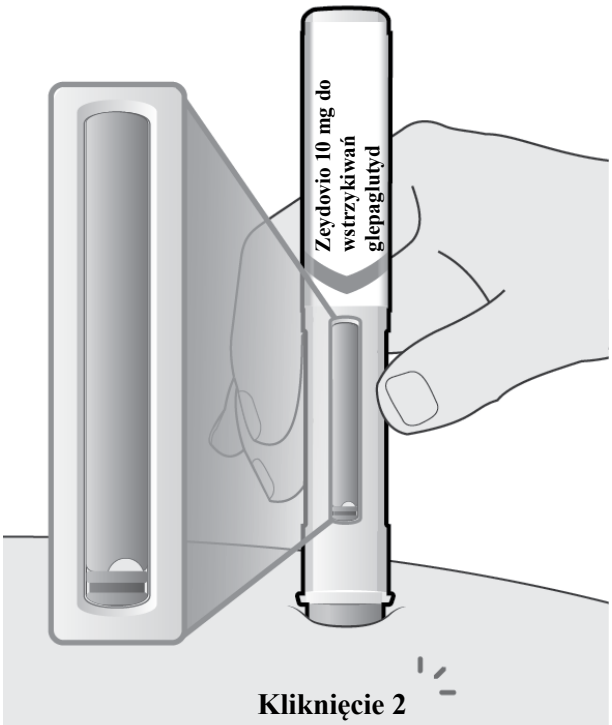


Wykonanie wstrzyknięcia	
4. Wykonać wstrzyknięcie (trwa 5–10 sekund) a. Docisnąć wstrzykiwacz prostopadle do skóry i przytrzymać go, aż osłona igły przestanie być widoczna. Może być słyszalne kliknięcie.	 **Kliknięcie 1**

b. Przytrzymywać wstrzykiwacz dociśnięty do skóry, aż żółty wskaźnik wypełni okienko kontrolne. Sprawdzić, czy żółty wskaźnik przestał się przesuwać.

Może być słyszalne drugie kliknięcie.

Nie przesuwać, nie obracać ani nie zmieniać kąta nachylenia wstrzykiwacza podczas wstrzyknięcia.

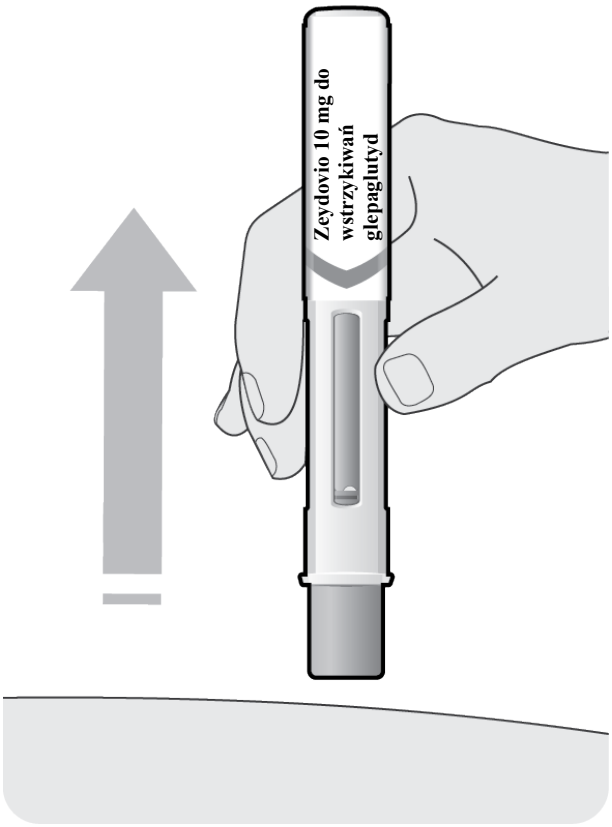


Kliknięcie 2

c. Powoli unieść wstrzykiwacz prosto do góry, odsuwając go od skóry. Po uniesieniu wstrzykiwacza osłona igły przesunie się w dół, zakrywając igłę, i zablokuje się.

Nie odsuwać wstrzykiwacza od skóry do czasu podania pełnej dawki.

Nie próbować ponownie zakładać przezroczystej nasadki.



Usuwanie zużytego wstrzykiwacza	
Inne informacje Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Cały zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić do pojemnika na odpady ostre.	