ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. Consultați secțiunea 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeydovio 10 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 10 mg glepaglutidă (sub formă de acetat) în 0,5 ml soluție.

Pentru lista completă a excipienților, consultați pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție incoloră limpede cu un pH de 6,5-7,5 și o osmolalitate de 200-380 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zeydovio este indicat pentru tratamentul adulților cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după intervenția chirurgicală.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul SIS.

Tratamentul cu Zeydovio nu trebuie inițiat până când nu este rezonabil să se presupună că pacientul este stabil după o perioadă de adaptare intestinală și până la optimizarea și stabilizarea fluidelor intravenoase și suportului nutrițional al pacientului. În plus, trebuie efectuată o colonoscopie a întregului colon și o endoscopie gastrointestinală superioară (sau altă procedură imagistică) cu înlăturarea polipilor, dacă este necesar (vezi pct. 4.4), înainte de începerea tratamentului.

Doze

Adulți

Doza recomandată de glepaglutidă este de 10 mg administrată de două ori pe săptămână.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. Dacă nu se obține nicio ameliorare generală după cele 6 luni, trebuie luată în considerare trecerea la un alt tratament sau întreruperea tratamentului cu analogi GLP-2 în întregime.

Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții pentru care s-a întrerupt treptat nutriția parenterală.

Doză omisă
Dacă se omite o doză, Zeydovio trebuie injectat cât mai curând posibil, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată în mod obișnuit. Nu trebuie administrate două doze în aceeași zi.

Monitorizarea tratamentului
Evaluarea clinică trebuie să ia în considerare obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Eficacitatea și siguranța tuturor pacienților trebuie monitorizate îndeaproape în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament. Greutatea și starea nutrițională ale pacientului trebuie monitorizate îndeaproape în timpul tratamentului cu glepaglutidă pentru a asigura un suport nutrițional adecvat.

Se recomandă o colonoscopie de urmărire și o endoscopie digestivă superioară (sau altă procedură imagistică) o dată pe an în primii 2 ani după începerea tratamentului și apoi la interval de minim 5 ani (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului
Întreruperea tratamentului cu glepaglutidă poate duce la un dezechilibru hidroelectrolitic. Se recomandă monitorizarea echilibrului hidroelectrolitic la pacienții care întrerup tratamentul cu glepaglutidă (consultați pct. 4.4). Tratamentul cu glepaglutidă trebuie întrerupt dacă nu se obține o ameliorare generală a stării pacientului.

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Se recomandă prudență în cazul tratamentului acestor pacienți cu glepaglutidă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență intestinală
Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții care obțin autonomie enterală în timpul tratamentului cu glepaglutidă. Sunt disponibile date clinice limitate referitoare la inițierea tratamentului cu glepaglutidă la pacienții cu SIS prezentând insuficiență intestinală.

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea glepaglutidei la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite până în prezent. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată.

Zeydovio trebuie administrat de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, utilizând stiloul injector (pen) preumplut unidoză.

Zeydovio trebuie injectat subcutanat în abdomen sau în coapsă utilizând stiloul injector (pen) preumplut. Se recomandă alternarea locurilor de injectare în zona de administrare aleasă (coapsă sau abdomen).

Pentru informații privind manipularea înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pentru instrucțiuni de utilizare a medicamentului, vezi pct. „Instrucțiuni de utilizare” de la sfârșitul prospectului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Neoplazie activă sau suspectată.

Pacienți cu antecedente de tumori maligne ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și pancreasului în ultimii cinci ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplazie colorectală
Trebuie efectuată la momentul începerii tratamentului cu glepaglutidă o colonoscopie cu îndepărtarea polipilor. Se recomandă efectuarea unei colonoscopii o dată pe an în primii 2 ani după începerea tratamentului și apoi la intervale de minim 5 ani. Trebuie efectuată o evaluare individuală dacă este necesară o frecvență crescută a monitorizării pe baza caracteristicilor și comorbidităților pacientului. A se vedea, de asemenea, pct. 5.1. Dacă depistată existența unui polip, se recomandă respectarea ghidurilor curente de monitorizare a polipilor. În cazul unei tumori maligne, tratamentul cu glepaglutidă trebuie întrerupt (consultați pct. 4.3).

Neoplazie gastrică și de intestin subțire
Au fost raportați polipi gastrici și ai intestinului subțire în studiile clinice cu analogi ai peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2) (vezi pct. 4.8). Prin urmare, endoscopia gastrointestinală superioară sau alte proceduri imagistice sunt recomandate la momentul începerii tratamentului cu glepaglutidă, o dată pe an în timpul primilor 2 ani de tratament și apoi la intervale de minim 5 ani. Dacă este depistată existența unui polip, acesta trebuie înlăturat. În cazul unei tumori maligne gastrointestinale, tratamentul cu glepaglutidă trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

Stenoză și/sau obstrucție intestinală
Stenoza și/sau obstrucția intestinală au fost raportate în studiile clinice cu glepaglutidă (consultați pct. 4.8). La pacienții care prezintă stenoză intestinală și/sau obstrucție, se recomandă întreruperea temporară a administrării glepaglutidei. Administrarea de glepaglutidă poate fi reluată atunci când prezentarea obstructivă se rezolvă, dacă este indicat din punct de vedere clinic. În cazul stenozei intestinale recurente și/sau obstrucției intestinale, trebuie reevaluată necesitatea continuării tratamentului cu glepaglutidă.

Afecțiune a veziculei biliare și a tractului biliar
În studiile clinice cu analogi GLP-2 au fost raportate colecistită, colangită (vezi pct. 4.8) și colelitiază. Se recomandă monitorizarea funcțiilor ficatului și veziculei biliare. Dacă se observă modificări semnificative din punct de vedere clinic, se recomandă o evaluare suplimentară, inclusiv prin proceduri imagistice ale veziculei biliare și/sau tractului biliar, iar necesitatea continuării tratamentului cu glepaglutidă trebuie reevaluată.

Afecțiune pancreatică
Pancreatita a fost raportată în studiile clinice cu glepaglutidă (vezi pct. 4.8). În caz de pancreatită, trebuie reevaluată necesitatea continuării tratamentului.

Dezechilibru hidroelectrolitic
Pentru a evita supraîncărcarea cu fluide sau deshidratarea, este necesară ajustarea atentă a suportului parenteral la pacienții cărora li se administrează glepaglutidă. Echilibrul hidroelectrolitic trebuie monitorizatcu atenție pe tot parcursul tratamentului, în special în timpul tratamentului inițial și după întreruperea tratamentului.

Supraîncărcarea volemică a fost raportată în studiile clinice cu glepaglutidă (vezi pct. 4.8). Pacienții, în special cei cu afecțiuni cardiovasculare (cum sunt insuficiența cardiacă și hipertensiunea arterială), trebuie monitorizați pentru supraîncărcarea volemică și sfătuiți să contacteze medicul în caz de

creștere bruscă în greutate, edem al feței, gleznelor și/sau dispnee. Dacă apare o supraîncărcare volemică semnificativă din punct de vedere clinic, aportul parenteral trebuie ajustat.

Deshidratare
Pacienții cu SIS sunt susceptibili la deshidratare care poate duce la insuficiență renală acută. La pacienții cărora li se administrează glepaglutidă, aportul parenteral trebuie redus cu atenție și nu trebuie întrerupt brusc. Echilibrul hidric al pacientului trebuie evaluat după reducerea aportului parenteral și trebuie efectuată ajustarea corespunzătoare, după cum este necesar.

Întreruperea tratamentului
Întreruperea tratamentului cu glepaglutidă poate duce la un dezechilibru hidroelectrolitic. Se recomandă monitorizarea hidroelectroliticăla pacienții care întrerup tratamentul cu glepaglutidă.

Medicamente administrate concomitent
Pacienții cărora li se administrează concomitent pe cale orală medicamente care necesită titrare sau cu un indice terapeutic îngust trebuie monitorizați îndeaproape din cauza riscului potențial de creștere a absorbției (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile.

Pe baza efectului farmacodinamic al glepaglutidei, există un potențial de creștere a absorbției medicamentelor administrate concomitent pe cale orală. Se recomandă intensificarea monitorizării clinice și/sau de laborator a medicamentelor care au un indice terapeutic îngust sau care necesită monitorizare clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date privind utilizarea glepaglutidei la femeile gravide.

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra toxicității în ceea ce privește funcția de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea glepaglutidei în timpul sarcinii.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă glepaglutida/metaboliții săi se excretă în laptele uman.

Glepaglutida sau metaboliții săi nu au fost detectați în sânge la puii în vârstă de 4 zile ai femelelor de șobolan cărora li s-a administrat glepaglutidă.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Zeydovio în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu există date privind efectele glepaglutidei asupra fertilității umane. Datele la animale nu indică nicio afectare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zeydovio nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt, în ordine descrescătoare, reacțiile la locul injectării (61%), complicațiile la nivelul stomei gastrointestinale (32,3%, pe baza informațiilor culese de la pacienții cu stomă), durerea abdominală (30,9%), greața (22%), retenția de fluide/supraîncărcarea cu fluide (17,1%), vărsăturile (14,6%) și distensia abdominală (12,2%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu glepaglutida obținute din trei studii clinice de fază 3 (două studii controlate cu placebo cu grup paralel și un studiu în regim deschis, cu un singur grup) sunt prezentate mai jos sub formă de tabel. În aceste studii, 123 de pacienți cu SIS, cu vârsta cuprinsă între 18 și 82 de ani, au fost expuși la glepaglutidă 10 mg o dată pe săptămână sau de două ori pe săptămână timp de până la 4,5 ani.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasa de sisteme și organe MedDRA și de categoria de frecvență definită ca:
Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 până la <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1 000 până la <1/100); rare (≥1/10 000 până la <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea pe sisteme și organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate*	
Tulburări metabolice și de nutriție	Retenție de lichid/supraîncărcare volemică*		
Tulburări gastrointestinale	Vărsături Dureri abdominale Distensie abdominală Greață	Stenoză și/ sau obstrucție intestinală* Pancreatită Polip colorectal Polipi gastrici Constipație	Polip duodenal
Tulburări hepatobiliare		Colecistită	Colangită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării*		
Leziuni, intoxicații și complicații procedurale	Complicații ale stomei gastrointestinale *		

*consultați secțiunea de mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate
Reacții adverse precum hipersensibilitate, erupție cutanată tranzitorie la locul injectării, urticarie la locul injectării și erupție cutanată eritematoasă au fost raportate la 9,8% dintre pacienții din studiile clinice cu glepaglutidă. Majoritatea reacțiilor au fost ușoare, localizate și de scurtă durată. Trei evenimente au fost posibil sugestive pentru o reacție de hipersensibilitate generalizată la glepaglutidă, dar niciunul nu a indicat anafilaxie sau RACS (reacție adversă cutanată severă).

Retenție de lichid/supraîncărcare volemică
Reacțiile adverse se referă la retenția de lichid sau supraîncărcarea volemică care au apărut la 17,1% dintre pacienții din studiile clinice. Aceste reacții au inclus edem periferic, hipervolemie, retenție de lichid și edem generalizat.

Stenoză și/sau obstrucție intestinală
Reacțiile adverse legate de stenoza și/sau obstrucția intestinală au apărut la 8,9% dintre pacienți. Evenimentele au inclus obstrucție intestinală, stenoză intestinală, obstrucție a intestinului subțire și subocluzie intestinală.

Reacții la locul injectării
Reacțiile la locul injectării au fost raportate la 61% dintre pacienții cărora li s-a administrat glepaglutidă. Reacțiile au inclus simptome precum indurație la locul injectării, echimoze sau hematoame la locul injectării, eritem la locul injectării, durere la locul injectării, parestezie la locul injectării,edem la locul injectării, erupție cutanată la locul injectării și prurit la locul injectării. Reacțiile la locul injectării au fost, în general, ușoare.

Complicații la nivelul stomei
Complicațiile la nivelul stomei au fost raportate la 32,3% dintre pacienții cu stomă tratați cu glepaglutidă. În aproximativ 14% dintre evenimente, acest lucru a dus la intervenția chirurgicală. Cele mai frecvente complicații raportate la nivelul stomei au fost edemul/mărirea ușoară până la moderată a capătului stomei. Alte complicații la nivelul stomei includ eritem, hemoragie, ulcerație, infecție, iritație și durere.

Imunogenitate

Anticorpii antimedicament (AAM) au fost detectați la un total de 88% dintre pacienții tratați cu glepaglutidă. AAM (incidența și titrurile) au atins un maxim după 12-24 săptămâni de tratament, urmat de o tendință descrescătoare în cazul continuării tratamentului cu glepaglutidă. În mod similar, s-a observat că AAM reacționează încrucișat cu GLP-2 uman la 26% dintre pacienți și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului cu glepaglutidă.

Nu a fost identificat niciun efect semnificativ clinic al AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței glepaglutidei pe durata tratamentului de până la 4,5 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doza maximă de glepaglutidă studiată în timpul dezvoltării clinice a fost de 96 mg într-o singură doză administrată subcutanat la subiecți sănătoși. Doza maximă de glepaglutidă la pacienți a fost de 20 mg zilnic injectată subcutanat timp de 14 zile. Nu au fost observate reacții adverse sistemice neașteptate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, diverse medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX26

Mecanism de acțiune

Glepaglutida este un analog cu acțiune de lungă durată al GLP-2. Glepaglutida este formată din 39 de aminoacizi. Atunci când glepaglutida este injectată subcutanat, aceasta formează un depozit în țesutul subcutanat, din care glepaglutida și cei doi metaboliți principali ai săi (ambii agoniști activi farmacologic GLP-2) sunt eliberați.

GLP-2 este o peptidă secretată de celulele L situate predominant în ileonul distal și colon. GLP-2 prezintă efectele trofice la nivelul intestinului și este cunoscut pentru creșterea fluxului sanguin intestinal și portal, inhibarea secreției de acid gastric și motilitatea intestinală. În studiile non-clinice, s-a demonstrat că glepaglutida stimulează creșterea, ceea ce duce la creșterea grosimii mucoasei și a lungimii intestinului.
Într-un studiu clinic de fază 2 la pacienții cu SIS, glepaglutida a arătat o creștere a înălțimii vilozității intestinale și a adâncimii criptelor din epiteliul intestinal.

Efecte farmacodinamice

În testele funcționale *in vitro*, glepaglutida este un agonist al receptorului GLP-2 cu afinitate ridicată, cu activitatea receptorului în intervalul picomolar. Activitatea agonistă a glepaglutidei este susținută de date *in vivo* care arată o creștere semnificativă a masei și lungimii intestinului subțire la diferite specii de animale și regimuri de dozare.

Pe baza mecanismului de acțiune cu efecte trofice asupra mucoasei intestinale, se pare că există un risc de promovare a neoplaziei intestinului subțire și/sau a colonului (vezi pct. 4.4).

Absorbție intestinală
Capacitatea glepaglutidei de a îmbunătăți absorbția intestinală a fost studiată la 18 pacienți adulți cu SIS (13 cu defect intestinal și 5 cu insuficiență intestinală) utilizând doze zilnice de 0,1, 1, 10 mg (N=12 pe grup de doză) într-un studiu de 21 de zile, încrucișat, în regim dublu-orb, monocentric, cu doze variate.

Într-un al doilea studiu (EASE-4), efectul glepaglutidei asupra absorbției intestinale a fost evaluat după 24 de săptămâni de administrare o dată pe săptămână a glepaglutidei 10 mg la 10 pacienți cu SIS (8 cu defect intestinal și 2 cu insuficiență intestinală).

Ambele studii au arătat o creștere relevantă clinic a capacității de absorbție intestinală (inclusiv absorbția greutății umede, energia și electroliții) pentru dozele de 1 mg o dată pe zi (OD), 10 mg OD și 10 mg o dată pe săptămână (OW). Pentru absorbția greutății umede EASE-4, modificarea medie a deviației standard (DS) de la intrarea în studiu până în săptămâna 24 a fost de 398,4 (581,6) g/zi și 1.037,7 (1.182,2) kJ/zi pentru absorbția energiei. Parametrii capacității de absorbție intestinală au fost crescuți în mod similar în ambele studii.

Epiteliu intestinal
Concentrațiile plasmatice de citrulină, un biomarker al activării receptorului GLP-2 și masa enterocitelor au fost măsurate în studiul EASE-1. O creștere dependentă de doză față de valoarea inițială a concentrațiilor plasmatice de citrulină a fost observată pentru grupurile cu doză de glepaglutidă comparativ cu placebo după 24 de săptămâni de tratament.

Electrofiziologie cardiacă
La o doză de 10 ori mai mare decât doza recomandată, glepaglutida nu a prelungit intervalul QT într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiu EASE-1
Eficacitatea și siguranța glepaglutidei de două ori pe săptămână (TW) sau o dată pe săptămână (OW) 10 mg au fost evaluate într-un studiu cu trei grupuri, în regim dublu-orb, randomizat, multicentric, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni (studiul EASE-1) la 106 pacienți cu SIS (randomizați 1:1:1), dependenți și stabili pe suport parenteral (PS) și care necesită PS cel puțin 3 zile pe săptămână.

Populația de pacienți a avut o vârstă medie de 55 ani (interval 20 până la 82 de ani), 25 de pacienți au avut peste 65 ani, 4 pacienți au avut peste 75 ani și 53,8% au fost femei. Stoma a fost prezentă la 55% (58/106) dintre pacienți. Volumul PS a scăzut, în general, în timp, în toate cele trei grupuri de tratament, prezentând o relație doză-răspuns robustă cu reduceri mai mari obținute cu administrarea mai frecventă a glepaglutidei. Pentru glepaglutidă 10 mg TW a existat o reducere semnificativă statistic a volumului PS față de valoarea inițială, comparativ cu placebo, după 24 de săptămâni (Tabelul 2 și Figura 1).

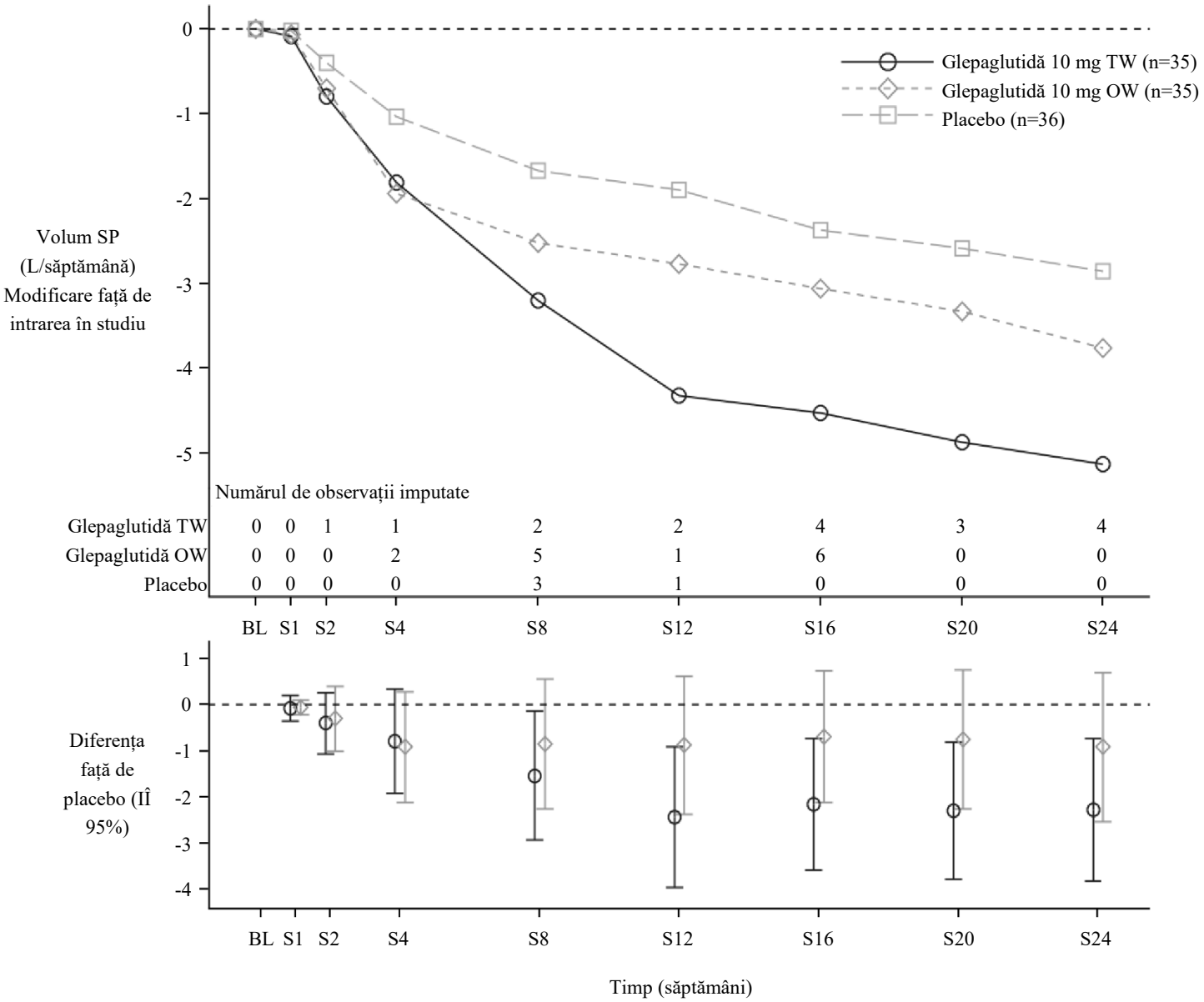
În săptămâna 24, a fost întrerupt tratamentul pentru un total de 9 pacienți t, 5 pacienți (14%) din grupul TW și 4 pacienți (11%) din grupul OW față de niciun pacient din brațul placebo.

Doza de glepaglutidă 10 mg OW nu este o dozare recomandată.

Tabelul 2: Rezultatele studiului EASE 1 în săptămâna 24

Criteriu final de evaluare	**Glepaglutidă TW (N=35)**	**Placebo (N=36)**	**Diferență TW-placebo [IÎ 95%] Valoare p**
Modificarea volumului SP (L/săptămână)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8;-0,7] p=0,0039
Pacienți cu o reducere de cel puțin 20% a volumului săptămânal de SP (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3;48,9] p=0,0243
Pacienți cu o reducere mai mare de 1 zi a SP (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4;51,0] p=0,0043

***** NS: Nesemnificativ din punct de vedere statistic



Abrevieri: TW: de două ori pe săptămână; OW: o dată pe săptămână; N: numărul de pacienți din setul complet de analiză; CR: copie-referință; MI: imputare multiplă; PS: suport parenteral.
Observații: Modelul MMRM include brațul de tratament, vizita, factorul de stratificare, interacțiunea tratament-cu-vizită ca factori și volumul SP inițial (L/săptămână) ca covariabilă. Estimarea variației se bazează pe o matrice de covarianță nestructurată în cadrul brațului de tratament. Factor de stratificare: cerințe săptămânale privind volumul SP <12 L/săptămână și >=12 L/săptămână.

Figura 1 EASE-1 - modificarea volumului SP (L/săptămână) de la intrarea în studiu în funcție de vizită -
estimarea politicii de tratament - analiza statistică primară (MI CR)

Studiu EASE-2
Siguranța și eficacitatea clinică pe termen lung sunt evaluate la 114 pacienți cu SIS (96 de persoane care au finalizat studiul EASE-1 și 18 pacienți netratați anterior randomizați direct în studiul EASE-2).

Rezultatele din studiul EASE-1 au fost confirmate cu o reducere a modificării volumului SP față de intrarea în studiu de -5,4 L/săptămână pentru glepaglutidă 10 mg TW la 6 luni. Reducerile au fost susținute până la 2 ani, cu o reducere medie a volumului SP de 6,4 L/săptămână la cei 28 de pacienți care au finalizat 2 ani de tratament cu glepaglutidă 10 mg TW.

O reducere a SP ≥1 zi/săptămână a fost observată la 61,7% dintre pacienții tratați cu glepaglutidă 10 mg TW timp de 6 luni, la 60,0% după 12 luni și la 67,9% după 24 de luni.

O reducere față de intrarea în studiu de cel puțin 20% a volumului săptămânal de SP a fost observată la 74,5% dintre pacienți, la 85,7% și la 92,9% după 6, 12 și, respectiv, 24 de luni în grupul de tratament cu glepaglutidă 10 mg TW.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de a prezenta rezultatele studiilor efectuate cu Zeydovio la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sindromului de intestin scurt (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injectarea subcutanată a glepaglutidei, timpul până la expunerea maximă a variat între 4-36 h și 4-24 h pentru administrarea OW și, respectiv, TW. Starea de echilibru este atinsă după 2-3 săptămâni de tratament cu glepaglutidă.

Expunerea maximă la pacienții cu SIS după tratamentul pe termen lung cu 10 mg glepaglutidă TW timp de până la 4,5 ani a fost de 4.731 pmol/l (media geometrică a C_{max} cu intervalul [1.755; 13.510]), în timp ce doza maximă de 96 mg glepaglutidă administrată ca doză unică la un subiect sănătos a dus la o expunere maximă de 73.677 pmol/l (media geometrică a C_{max} cu intervalul: [42.934; 155.908]). Nu au fost investigate niveluri mai ridicate ale dozelor și expunerilor.

Glepaglutida este metabolizată extensiv în depozitul subcutanat, rezultând o biodisponibilitate absolută scăzută (0,5 %) a medicamentului de bază după injectarea subcutanată. Cantități substanțiale de metaboliți activi M1 și M2 sunt eliberați din depozit și, odată ce starea de echilibru este atinsă, expunerea săptămânală cumulată (ASC_{0-168h}) la M1 și M2 depășește de 1,8 ori și, respectiv, de 21 de ori pe cea a compusului de bază, cu dozarea TW. Acest lucru duce la o biodisponibilitate semnificativ mai mare din punct de vedere farmacologic a glepaglutidei comparativ cu biodisponibilitatea absolută a compusului de bază.

Raportul de acumulare pentru glepaglutida totală este de aproximativ 1,7 la dozarea TW. Anticorpii anti-glepaglutidă au un efect neglijabil asupra acestui raport.

Distribuire

După injectarea intravenoasă, medicamentul de bază are un volum de distribuție (V_{SS}) la starea de echilibru de 14,0 L. Volume similare scăzute de distribuție în urma injecțiilor intravenoase ale medicamentului de bază, M1 și M2 au fost observate indicând distribuția în spațiul extracelular (pe baza datelor de la animale).

Biotransformare

După injectarea subcutanată a glepaglutidei, metaboliții activi se formează prin degradarea proteolitică carboxi-terminală. Glepaglutida totală acoperă părintele, M1 și M2. Toți metaboliții sunt agoniști puternici ai GLP-2 *in vitro*.

Glepaglutida, M1 și M2 sunt metabolizate în continuare în peptide mici prin căi catabolice și acestea sunt metabolizate în continuare în aminoacizi liberi.

Eliminare

Principala cale de eliminare este prin metabolismul proteolitic.

Timpul de înjumătățire efectiv estimat al glepaglutidei 10 mg administrate subcutanat TW la pacienții cu SIS este de aproximativ 70 ore.

După administrarea i.v. la subiecți sănătoși, medicamentul inițial, glepaglutida, a avut un clearance de 5,72 L/oră.

Liniaritate/non-liniaritate

La participanții sănătoși, expunerea totală (ASC) la glepaglutidă a crescut într-o manieră proporțională cu doza după administrarea de doze unice de până la 24 mg și la starea de echilibru după administrarea o dată pe săptămână a unor doze cuprinse între 5 și 10 mg.

Farmacocinetica la subgrupe de populație

Pe baza datelor observate și a analizei farmacocinetice populaționale (FC), vârsta (intervalul studiat 18-82 ani), sexul, greutatea corporală (intervalul studiat 42,4-107 kg), rasa și nivelul de insuficiență renală (ușoară, moderată, severă, insuficiență) nu au un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii.

Insuficiență renală

Într-un studiu de fază 1, a fost investigat efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii glepaglutidei după administrarea subcutanată a 10 mg de glepaglutidă. Insuficiența renală severă/boala renală în stadiu terminal nu a avut niciun impact relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii glepaglutidei. Vezi pct. 4.2.

Insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu există nicio modificare relevantă clinic a farmacocineticii glepaglutidei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Vezi pct. 4.2.

Interacțiuni medicamentoase

Studiile *in vitro* nu au arătat niciun potențial al glepaglutidei de a inhiba sau de a induce enzimele CYP450 și niciun potențial de a inhiba proteinele transportoare de medicamente umane.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Au fost efectuate studii de carcinogenitate la șobolani și șoareci. La șoareci, glepaglutida nu a indus o creștere neoplazică în tractul gastrointestinal. La șobolani, adenomul și adenocarcinomul au fost observate în duoden de la cea mai mică doză de 0,2 mg/kg/zi, corespunzând unor niveluri de expunere de cel puțin 4 ori mai mari decât expunerea umană.

Fibrosarcoamele au fost observate la locurile de injectare la toate nivelurile de doză la șobolani și șoareci masculi și sunt considerate un răspuns la iritarea și inflamarea cronică a țesuturilor la rozătoare. Aceste tumori nu au fost observate la femele și probabil au o relevanță limitată pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Manitol
L-arginină (pentru ajustarea pH-ului)
Acid acetic (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 ° C – 8 ° C).
A nu se congela. A se păstra departe de elementul de răcire.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul recipientului

0,5 ml soluție într-o seringă preumplută din sticlă (sticlă tip I) cu ac din oțel inoxidabil atașat, calibru 29, teacă rigidă pentru ac (polipropilenă) și piston din cauciuc (bromobutil).

Seringa preumplută este asamblată într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință din policarbonat (PC), polioximetilenă (POM) și acrilonitril butadien stiren (ABS).

Ambalaj cu 1 stilou injector (pen) preumplut.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări

Manipulare

Stiloul injector (pen) preumplut cu unidoză este de unică folosință.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut este destinat utilizării de către o singură persoană.

Zeydovio nu trebuie utilizat dacă soluția nu pare limpede, incoloră și fără particule vizibile.

Zeydovio nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

„Instrucțiunile de utilizare” ale medicamentului de la sfârșitul prospectului trebuie urmate cu atenție.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2075/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA LOTULUI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. PRODUCĂTORUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA LOTULUI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea lotului

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danemarca

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință ale Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83 /CE și orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață ((DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeydovio 10 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
glepaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 10 mg glepaglutidă (sub formă de acetat) în 0,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, manitol, L-arginină, acid acetic, apă pentru preparate injectabile.
Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1 stilou injector (pen) preumplut

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
De unică folosință
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela. A se păstra departe de elementul de răcire.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2075/001

13. NUMĂR LOT

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zeydovio

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ – STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zeydovio 10 mg injecție
glepaglutidă
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

De unică folosință

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. NUMĂR LOT

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Zealand Pharma A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zeydovio 10 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
glepaglutidă

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zeydovio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zeydovio
3. Cum se utilizează Zeydovio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zeydovio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zeydovio și pentru ce se utilizează

Zeydovio conține substanța activă glepaglutidă. Se utilizează pentru tratarea adulților cu sindrom de intestin scurt (SIS). SIS este o afecțiune care apare atunci când cineva și-a pierdut o parte semnificativă din intestinulsubțire (intestin), din cauza unei intervenții chirurgicale sau a unei boli. Deoarece intestinul subțire este responsabil pentru absorbția nutrienților, fluidelor și vitaminelor din alimente, având mai puțin din acesta înseamnă că organismul nu poate absorbi suficient din ceea ce are nevoie.

Substanța activă din Zeydovio, glepaglutida, este concepută pentru a imita un hormon din organism, cunoscut sub numele de peptidă 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), care ajută la menținerea sănătății intestinelor. Aceasta ajută intestinele să absoarbă nutrienți și lichide din alimente și băuturi.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zeydovio

Nu utilizați Zeydovio
- dacă sunteți alergic(ă) la glepaglutidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă aveți cancer sau sunteți suspect(ă) de cancer.
- dacă ați avut cancer la nivelul tractului gastrointestinal (o serie de organe care digeră alimentele, absorb nutrienții și elimină deșeurile din organism) în ultimii 5 ani. Aceasta include cancerul care afectează ficatul, vezica biliară sau conductele biliare sau pancreasul.

Nu utilizați Zeydovio dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur(ă), discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a utiliza Zeydovio.

Atenționări și precauții
Înainte să utilizați Zeydovio, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă aveți insuficiență hepatică severă.
- dacă aveți o boală care vă afectează inima sau vasele de sânge (boală cardiovasculară), cum ar fi hipertensiunea arterială sau o inimă slabă (insuficiență cardiacă). Semnele acestora pot include creștere bruscă în greutate, umflarea feței sau a gleznelor, dificultăți de respirație (dispnee).

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur(ă), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a utiliza Zeydovio. Medicul dumneavoastră va lua în considerare acești factori atunci când vă va prescrie acest medicament.

Controale medicale înainte și în timpul tratamentului cu Zeydovio

Polipii se pot dezvolta în interiorul stomacului, intestinului subțire și intestinului gros (colon). Acestea sunt verificate prin efectuarea unei endoscopii la nivelul stomacului și intestinelor pentru a vedea dacă aveți polipi.

Înainte de a începe să utilizați Zeydovio, medicul dumneavoastră vă va examina stomacul, intestinul subțire și intestinul gros (colon) pentru polipi. Dacă se găsesc polipi, aceștia vor fi înlăturați.

Se recomandă ca medicul dumneavoastră să efectueze aceste examinări o dată pe an în primii doi ani după începerea tratamentului cu Zeydovio și apoi la un interval de minimum cinci ani.

Dacă este depisatat cancer la nivelul unui polip, medicul dumneavoastră vă va cere să întrerupeți utilizarea medicamentului.

Îngustarea și/sau blocarea intestinului: În cazul glepaglutidei a fost raportată îngustarea intestinului și/sau blocarea acestuia. Dacă dezvoltați o îngustare sau un blocaj intestinal, medicul dumneavoastră vă va cere să încetați administrarea de Zeydovio pentru o vreme. Este posibil să puteți relua administrarea după ce problema s-a rezolvat, dacă medicul dumneavoastră consideră că este adecvat. Dacă îngustarea sau blocarea intestinului continuă să revină, medicul dumneavoastră va trebui să ia o decizie privind continuarea tratamentului cu Zeydovio.

Boala vezicii biliare și a canalului biliar: Inflamația vezicii biliare, inflamația canalului biliar și calculii biliari au fost raportate la pacienții care iau medicamente din aceeași clasă de medicamente ca Zeydovio. Medicul dumneavoastră va monitoriza modul în care funcționează ficatul și vezica biliară. Dacă se constată orice modificări îngrijorătoare, medicul dumneavoastră poate programa o scanare a vezicii biliare și/sau a canalelor biliare și va lua în considerare dacă trebuie să continuați tratamentul cu Zeydovio.

Inflamația pancreasului (pancreatită): Cazuri de inflamație a pancreasului (pancreatită) au fost raportate la pacienții tratați cu Zeydovio. În cazul în care dezvoltați pancreatită, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să continuați tratamentul cu Zeydovio.

Fluide corporale și electroliți

Medicul vă va monitoriza fluidele corporale și electroliții, în special atunci când începeți sau opriți tratamentul cu Zeydovio. Acest lucru se datorează faptului că un dezechilibru poate provoca supraîncărcare cu lichide (atunci când organismul are mai mult lichid decât poate gestiona) sau deshidratare (atunci când organismul nu are suficient lichid).

Dacă aveți oboală a inimii (cum ar fi insuficiență cardiacă sau hipertensiune arterială), medicul dvs. vă va monitoriza pentru semne de acumulare de lichid în organism. Adresați-vă imediat medicului

dumneavoastră dacă observați o creștere bruscă în greutate, umflarea feței sau a gleznelor și/sau dificultăți de respirație. Este posibil ca perfuzarea prin picurare (suportul intravenos) să trebuiască să fie ajustată dacă acumularea de lichid devine o problemă.

Perfuzarea prin picurare (suportul intravenos) trebuie să fie redus gradual și nu trebuie să fie oprit brusc, deoarece acest lucru poate crește riscul de deshidratare. Deshidratarea poate duce la probleme renale acute. Adresați-vă medicului dacă observați simptome de deshidratare, inclusiv dacă aveți o senzație intensă de sete, amețeală sau senzație de leșin, gură uscată sau eliminați urină mai puțină sau mai închisă la culoare decât de obicei. Este posibil ca perfuzarea prin picurare să trebuiască să fie ajustată.

Alte verificări

Medicul dumneavoastră va avea grijă deosebită să monitorizeze
- funcția intestinală.
- pentru semne care indică probleme cu ficatul, vezica biliară, conductele biliare și pancreasul.

Dacă medicul dumneavoastră observă modificări importante, pot fi necesare verificări suplimentare pentru a decide dacă trebuie să continuați tratamentul cu Zeydovio.

Copii și adolescenți
Zeydovio nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Zeydovio împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Zeydovio poate crește absorbția altor medicamente din intestin, în special a celor care au o marjă mică între doza sigură și cea nocivă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să fie nevoit să vă modifice doza de alte medicamente.

Sarcina, alăptareași fertilitatea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, este de preferat să evitați utilizarea Zeydovio.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea și utilizarea uneltelor sau utilajelor
Zeydovio nu vă afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum se utilizează Zeydovio

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur(ă). Tratamentul va fi inițiat de un medic cu experiență în tratamentul sindromului de intestin scurt.

Doza recomandată de Zeydovio este de 10 mg administrată de două ori pe săptămână, cu un interval de 3-4 zile între doze.

Zeydovio este disponibil ca stilou injector (pen) preumplut cu doză unică.

- Injectați doza de Zeydovio 10 mg sub piele (injecție subcutanată) în zona abdomenului (burții) sau a coapselor.
- Nu injectați Zeydovio într-o venă sau mușchi.

- De fiecare dată când utilizați Zeydovio, selectați un loc diferit de locul în care ați injectat ultima dată.
- Nu împărțiți stiloul injector (pen-ul) cu alte persoane.

Citiți și urmați cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” incluse la sfârșitul acestui prospect, înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Dacă utilizați mai mult Zeydovio decât trebuie
Dacă injectați mai mult Zeydovio decât trebuie, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Zeydovio
Dacă omiteți o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Luați următoarea doză așa cum a fost planificată inițial. Nu luați 2 doze în aceeași zi.

Dacă încetați să utilizați Zeydovio
Continuați să utilizați acest medicament atât timp cât medicul dumneavoastră vi-l prescrie. Nu întrerupeți utilizarea acestui medicament fără a discuta cu medicul dumneavoastră, deoarece o întrerupere bruscă poate provoca modificări ale echilibrului la nivel de fluide.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave
Solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Reacții alergice (hipersensibilitate). Adresați-vă imediat medicului sau mergeți la unitatea de primiri urgențe dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome: dificultăți bruște de respirație sau dificultăți de respirație; umflare (a feței, buzelor, limbii sau gâtului); senzație de apăsare în gât sau dificultăți la înghițire; erupții severe pe piele, urticarie sau mâncărime, mai ales dacă sunt generalizate, amețeli; leșin sau colaps, bătăi rapide sau neregulate ale inimii. Aceste simptome pot pune viața în pericol și necesită tratament imediat.
- Stenoza intestinală și/sau obstrucție (îngustarea și/sau blocarea intestinului). Adresați-vă imediat medicului sau mergeți la unitatea de primiri urgențe dacă prezentați simptome, inclusiv dureri severe de stomac, vărsături, crampe, umflarea abdomenului sau în jurul stomei și constipație.
- Inflamația pancreasului (pancreatită). Adresați-vă imediat medicului sau mergeți la unitatea de primiri urgențe dacă aveți dureri severe în partea superioară a abdomenului, greață, vărsături, dureri care se agravează după masă și febră.
- Flux redus de bilă din vezica biliară și/sau inflamația vezicii biliare (colecistită). Adresați-vă medicului sau mergeți la unitatea de primiri urgențe dacă prezentați simptome, inclusiv îngălbenirea pielii și a albului ochilor, mâncărime, urină de culoare închisă și scaune de culoare deschisă sau durere în partea dreaptă superioară sau în mijlocul abdomenului.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Infecția sau inflamația canalului biliar (colangită). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la unitatea de primiri urgențedacă prezentați febră și frisoane, durere în partea dreaptă sus a abdomenului, îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare și scaun palid sau argilos, greață sau vărsături, senzație de slăbiciune sau stare de rău.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- Retenție de fluide/supraîncărcare cu fluide
- Vărsături
- Durere de burtă (abdominală)
- Balonare (distensie abdominală)
- Senzație de rău (greață)
- Înroșire, durere sau umflare la locul injectării
- Complicații la nivelul stomei (o deschidere artificială pentru eliminarea deșeurilor), dureri de stomac, umflarea, înroșire șiulcerație la nivelul stomei.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Polipi (excrescențe mici anormale) în intestinul gros (colorectal)
- Polipi în stomac (gastrici)
- Constipație

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)
- Polipi în prima parte a intestinul subțire (duodenali)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în Anexa V . Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea mai multor informații privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zeydovio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta stiloului injector (pen-ului) preumplut după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider la temperaturi de 2 °C – 8 °C.
A nu se congela. A se păstra departe de elementul de răcire.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă soluția nu pare limpede, incoloră și fără particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a deșeurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Aruncați întregul stilou injector (pen) utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zeydovio
Substanța activă este glepaglutida (sub formă de sare acetat). Fiecare stilou injector (pen) preumplut unidoză conține 10 mg glepaglutidă (sub formă de sare acetat) în 0,5 l soluție.
Celelalte componente sunt: L-histidină, manitol, L-arginină, acid acetic și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Zeydovio și conținutul ambalajului
Zeydovio este o soluție limpede, incoloră.

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 l soluție într-o seringă din sticlă (sticlă de tip I) cu ac din oțel inoxidabil atașat de calibrul 29, teacă rigidă pentru ac (polipropilenă) și piston din cauciuc (bromobutil).

Seringa preumplută este asamblată într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință din policarbonat (PC), polioximetilenă (POM) și acrilonitril butadien stiren (ABS).

Ambalaj cu 1 stilou injector (pen) preumplut.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danemarca

Acest prospect a fost ultima dată revizuit la

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu .

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Zeydovio 10 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
glepaglutidă

Citiți aceste instrucțiuni înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul). Urmați cu atenție instrucțiunile în timpul injectării.

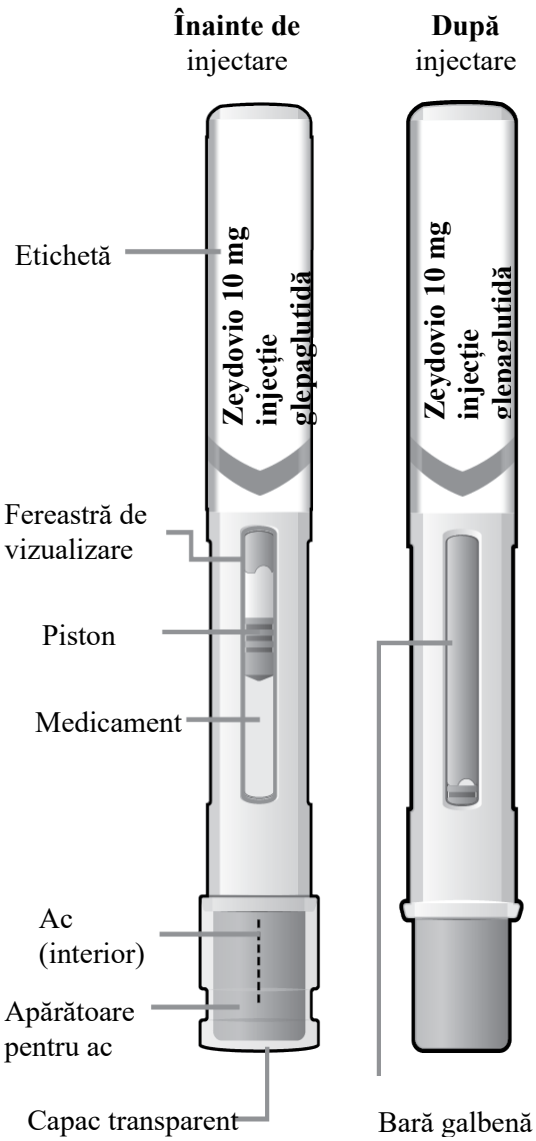
Fiecare stilou injector (pen) preumplut Zeydovio conține 1 doză de 10 g glepaglutidă și trebuie injectat sub piele (injecție subcutanată).

Stiloul injector (pen-ul) este de unică folosință și nu poate fi reutilizat.

Stiloul injector (pen-ul) are o fereastră de vizualizare pentru a inspecta medicamentul și pentru a monitoriza progresul injectării.

Dacă prezentați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Piesele stiloului



După injectare, bara galbenă va umple fereastra de vizualizare. Protecția acului va aluneca în jos peste ac și se va bloca.

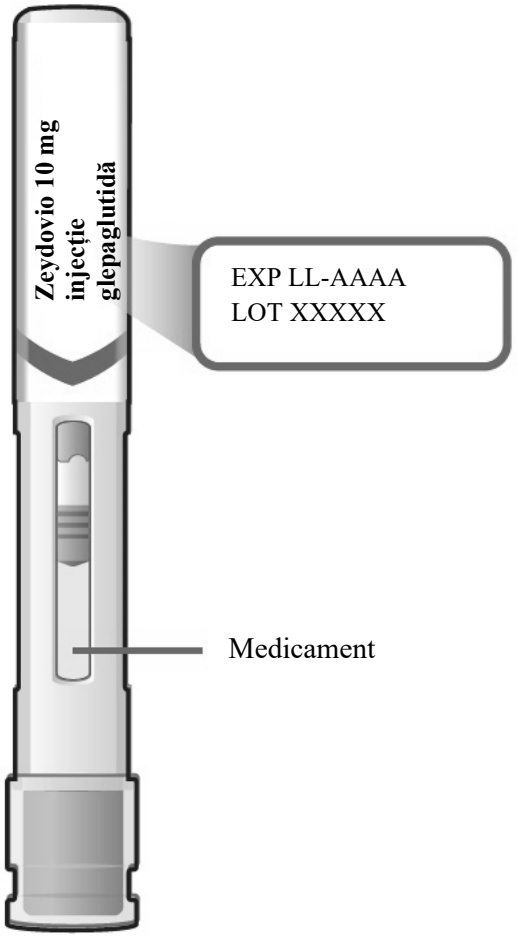
Informații importante

- **Nu** refolosiți stiloul injector (pen-ul)
- **Nu împărțiți niciodată** stiloul cu alte persoane
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă:
  - capacul transparent lipsește sau nu este bine atașat
  - stiloul pare deteriorat
  - data expirării (EXP) (imprimată pe etichetă și cutie) a trecut
- **Nu** scoateți capacul transparent până la injectare

Păstrare

Vă rugăm să consultați secțiunea 5 din prospectul „Cum se păstrează Zeydovio”.

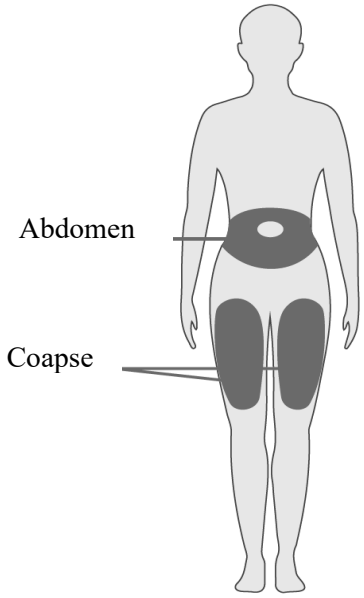
Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) la vederea și îndemâna copiilor.

Pregătirea injecției	
1. Verificarea stiloului Verificați stiloul pentru a vă asigura că: ✓ Denumirea medicamentului este corectă ✓ Medicamentul este limpede și NU conține particule (bulele de aer sunt normale) ✓ Data expirării (EXP) NU a fost depășită ✓ Nu există semne de deteriorare	

2. Selectați și curățați locul de injectare

a. Selectați un loc de injectare pe coapse sau abdomen (la cel puțin 5 cm distanță de buric). Selectați un loc diferit față de locul în care ați injectat ultima dată

Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie, tare, cicatrizată sau are vergeturi.
Nu injectați prin îmbrăcăminte.



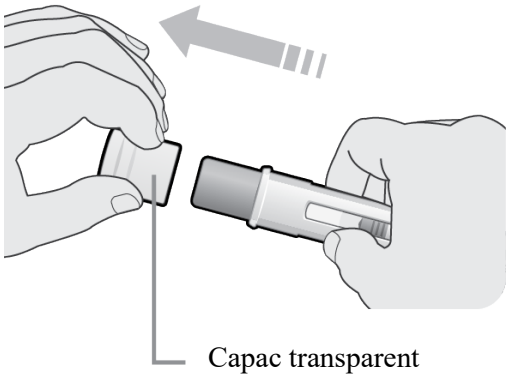
b. Îndepărtați hainele care acoperă locul de injectare pentru a expune pielea.

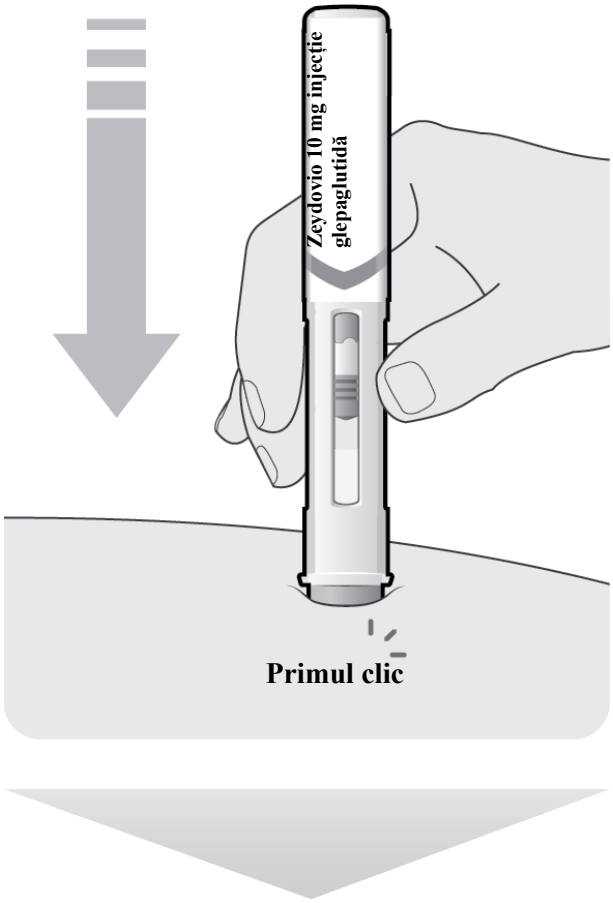
c. Curățați locul de injectare conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

3. Scoateți capacul transparent

Trageți capacul transparent direct de pe stiloul injector (pen).
Capacul nu trebuie reatașat după ce este îndepărtat.

Pentru a evita rănirea prin înțepare cu acul**, nu** atingeți teaca acului.

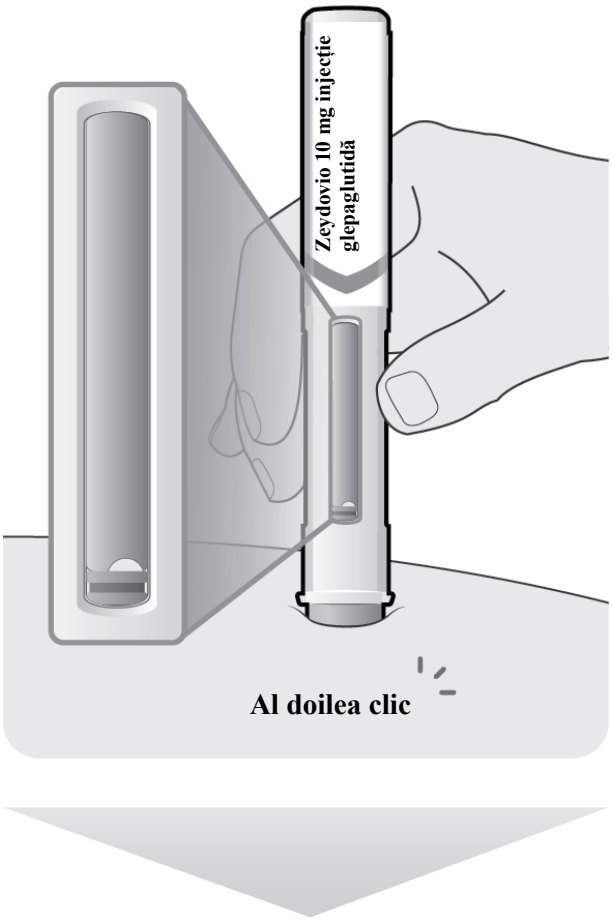


Efectuarea injectării	
4. Efectuați injectarea (durează 5-10 secunde) a. Împingeți stiloul injector drept în jos și țineți-l pe piele până când protecția acului nu mai este vizibilă. Este posibil să auziți un clic.	

b. Țineți stiloul în jos până când bara galbenă umple fereastra de vizualizare. Verificați dacă bara galbenă s-a oprit din mișcare.

Este posibil să auziți un al doilea clic.

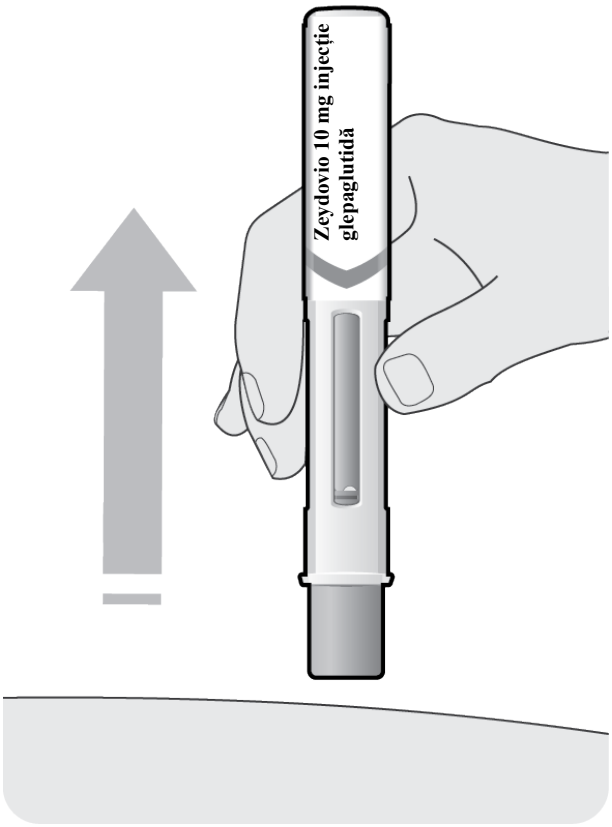
Nu mișcați, rotiți sau schimbați unghiul stiloului injector în timpul injectării.



c. Ridicați încet stiloul drept în sus, de pe piele. După ridicare, capacul acului va aluneca în jos peste ac și se va bloca.

Nu scoateți stiloul până la administrarea dozei complete.

Nu încercați să reatașați capacul transparent.



Eliminarea stiloului utilizat	
Alte informații Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a deșeurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Aruncați întregul stilou injector (pen) utilizat într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.	