**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Zeydovio 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 10 mg glepaglutida (v obliki acetata) v 0,5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra brezbarvna raztopina z vrednostjo pH 6,5–7,5 in osmolalnostjo 200–380 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zeydovio je indicirano za zdravljenje odraslih s sindromom kratkega črevesa (SBS-Short Bowel Syndrome). Bolniki morajo biti stabilni po obdobju adaptacije črevesa, ki sledi kirurškemu posegu.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z zdravljenjem SBS.

Zdravljenje z zdravilom Zeydovio se uvede šele, ko je mogoče utemeljeno sklepati, da je bolnik stabilen po obdobju adaptacije črevesa, in sta bolnikova parenteralna podpora s tekočinami in prehranska podpora optimizirani. Poleg tega je treba pred začetkom zdravljenja izvesti kolonoskopijo celotnega debelega črevesa in endoskopijo zgornjih prebavil (ali drugo slikovno preiskavo) ter po potrebi odstraniti polipe (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

*Odrasli*

Priporočeni odmerek glepaglutida je 10 mg dvakrat na teden.

Učinek zdravljenje je treba oceniti po 6 mesecih. Če po teh 6 mesecih ne pride do splošnega izboljšanja, je treba razmisliti o prehodu na drugo obliko zdravljenja ali popolni prekinitvi zdravljenja z analogom GLP-2.

Pri bolnikih, ki so prenehali s parenteralno prehrano, je priporočljivo neprekinjeno zdravljenje.

*Izpuščen odmerek*
Če je odmerek zdravila Zeydovio izpuščen, ga je treba injicirati čim prej, naslednji odmerek pa uporabiti ob naslednjem predvidenem dnevu. Isti dan se ne smeta uporabiti dva odmerka.

*Spremljanje zdravljenja*
Pri klinični oceni je treba upoštevati individualne cilje zdravljenja in bolnikove želje. Učinkovitost in varnost je treba pri vseh bolnikih nenehno pozorno spremljati v skladu s kliničnimi smernicami za zdravljenje. Med zdravljenjem z glepaglutidom je treba pozorno spremljali bolnikovo telesno maso in stanje prehranjenosti, da se zagotovi ustrezna prehranska podpora.

V prvih 2 letih po začetku zdravljenja se enkrat letno priporočata kontrolna kolonoskopija in endoskopija zgornjih prebavil (ali druga slikovna preiskava), potem pa v vsaj 5-letnih presledkih (glejte poglavje 4.4).

*Prekinitev zdravljenja*
Prekinitev uporabe glepaglutida lahko povzroči neravnovesje tekočin in elektrolitov. Pri bolnikih, ki prekinejo zdravljenje z glepaglutidom, je priporočljivo spremljanje stanja tekočin in elektrolitov (glejte poglavje 4.4). Če pri bolniku ne pride do splošnega izboljšanja stanja, je treba zdravljenje z glepaglutidom prekiniti.

*Starejši*
Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

*Ledvična okvara*
Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

*Jetrna okvara*
Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro jeter ni potrebno (podatkov, ki so na voljo pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro, je malo). Podatkov pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni na voljo. Pri zdravljenju teh bolnikov z glepaglutidom je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

*Črevesna insuficienca*
Prilagajanje odmerka pri bolnikih, ki med zdravljenjem z glepaglutidom dosežejo enteralno avtonomijo, ni potrebno. Kliničnih podatkov, povezanih z uvedbo glepaglutida pri bolnikih s SBS in črevesno insuficienco, je malo.

*Pediatrična populacija*
Varnost in učinkovitost glepaglutida pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo.

Zdravilo Zeydovio je treba uporabljati dvakrat na teden s presledkom 3–4 dni med odmerki v obliki subkutanega injiciranja z napolnjenim injekcijskim peresnikom s posameznim odmerkom.

Zdravilo Zeydovio je treba subkutano injicirati v trebuh ali stegno z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika. Priporočljivo je menjati mesta injiciranja znotraj izbranega območja uporabe (stegno ali trebuh).

Za navodila glede rokovanja pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Glejte »Navodila za uporabo zdravila« na koncu priloženega navodila za uporabo.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivni ali domnevni malignom.

Bolniki z anamnezo malignomov v prebavilih, vključno z jetri, žolčnikom in žolčevodi ter trebušno slinavko, v zadnjih petih letih.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

*Kolorektalna neoplazija*
Ob začetku zdravljenja z glepaglutidom je treba izvesti kolonoskopijo z odstranitvijo polipov. Kolonoskopija se v prvih 2 letih po začetku zdravljenja priporoča vsako leto, potem pa v najmanj 5-letnih presledkih. Na podlagi bolnikovih lastnosti in pridruženih bolezni bo treba oceniti, ali bo potreboval povečano pogostnost spremljanja. Glejte tudi poglavje 5.1. Če se odkrije polip, se priporoča upoštevanje trenutnih smernic za spremljanje polipov. V primeru malignoma je treba zdravljenje z glepaglutidom ukiniti (glejte poglavje 4.3).

*Neoplazija želodca in tankega črevesa*
V kliničnih študijah analogov glukagonu podobnega peptida 2 (GLP-2) so poročali o polipih želodca in tankega črevesa (glejte poglavje 4.8). Zato se v prvih 2 letih po začetku zdravljenja z glepaglutidom vsako leto priporoča endoskopija zgornjih prebavil ali druga oblika slikanja, potem pa v najmanj 5-letnih presledkih. Če se odkrije polip, ga je treba odstraniti. V primeri malignoma v prebavilih je treba zdravljenje z glepaglutidom ukiniti (glejte poglavje 4.3).

*Intestinalna stenoza in/ali obstrukcija*
V kliničnih študijah glepaglutida so poročali o intestinalni stenozi in/ali obstrukciji (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih se razvije intestinalna stenoza in/ali obstrukcija, je priporočljiva začasna prekinitev uporabe glepaglutida. Glepaglutid je mogoče ponovno uvesti po izzvenetju obstrukcije, če je to klinično indicirano. V primeru ponovitve intestinalne stenoze in/ali obstrukcije stome je treba znova oceniti potrebo po nadaljevanju zdravljenja z glepaglutidom.

*Bolezen žolčnika in žolčevodov*
V kliničnih študijah analogov glukagonu podobnega peptida 2 (GLP-2) so poročali o holecistitisu, holangitisu (glejte poglavje 4.8) in holelitiazi. Priporočljivo je spremljanje delovanja jeter in žolčnika. Če se opazijo klinično pomembne spremembe, je priporočljiva dodatna oprema, vključno s slikanjem žolčnika in/ali žolčevodov, in ponovno je treba oceniti potrebo po nadaljevanju zdravljenja z glepaglutidom.

*Bolezen trebušne slinavke*
V kliničnih študijah glepaglutida so poročali o pankreatitisu (glejte poglavje 4.8). V primeru pankreatitisa je treba znova oceniti potrebo po nadaljevanju zdravljenja.

*Neravnovesje tekočin in elektrolitov*
Za preprečevanje preobremenitve s tekočino ali dehidracije je pri bolnikih, ki se zdravijo z glepaglutidom, potrebna skrbna prilagoditev parenteralne podpore. Med celotnim zdravljenjem, predvsem med začetkom zdravljenja in ob njegovi prekinitvi, je treba skrbno spremljati ravnovesje elektrolitov in stanje tekočin.

V kliničnih študijah glepaglutida so poročali o preobremenitvi s tekočino (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, predvsem bolnikih s srčno-žilno boleznijo (kot je srčna insuficienca in hipertenzija), je treba spremljati preobremenitev s tekočino in jim svetovati, naj se v primeru nenadnega pridobivanja telesne mase, otekanja obraza, oteklih gležnjev in/ali dispneje obrnejo na zdravnika. Če pride do klinično pomembne preobremenitve s tekočino, je treba prilagoditi parenteralno podporo.

*Dehidracija*
Bolniki s SBS so dovzetni za dehidracijo, ki lahko privede do akutne ledvične odpovedi. Pri bolnikih, ki prejemajo glepaglutid, je treba skrbno zmanjševati parenteralno podporo, ki se ne sme nemudoma prekiniti. Po zmanjšanju parenteralne podpore je treba oceniti bolnikovo stanje tekočin in po potrebi uvesti ustrezne prilagoditve.

*Prekinitev zdravljenja*
Prekinitev uporabe glepaglutida lahko povzroči neravnovesje tekočin in elektrolitov. Pri bolnikih, ki prekinejo zdravljenje z glepaglutidom, se priporoča spremljanje stanja tekočin in elektrolitov.

*Sočasno uporabljena zdravila*
Bolnike, ki prejemajo sočasna peroralna zdravila, ki zahtevajo titracijo ali imajo ozko terapevtsko okno, je treba pozorno spremljati zaradi morebitno povečane absorpcije (glejte poglavje 4.5).

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zaradi farmakodinamičnega učinka glepaglutida lahko pride do povečane absorpcije sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Priporočljivo je povečati klinično in/ali laboratorijsko spremljanje zdravil z ozkim terapevtskim oknom, ali zdravil, ki zahtevajo klinično spremljanje.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi glepaglutida pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi glepaglutida bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se glepaglutid/presnovki izločajo v materino mleko.

Glepaglutida in njegovih presnovkov niso zaznali v krvi 4 dni starih mladičev podganjih samic, ki so prejemale glepaglutid.

Iz previdnostnih razlogov se je med dojenjem uporabi zdravila Zeydovio bolje izogibati.

Plodnost

Podatkov o učinkih glepaglutida na plodnost pri ljudeh ni. Podatki pri živalih niso pokazali nobenega poslabšanja plodnosti.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zeydovio nima vpliva ali ima zanemarljiv vplivna sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so navedeni po padajoči pogostnosti: reakcije na mestu injiciranja (61 %), zapleti z gastrointestinalno stomo (32,3 %, kar temelji na podatkih bolnikov s stomo), bolečina v trebuhu (30,9 %), navzea (22 %), retencija tekočine/preobremenitev s tekočino (17,1 %), bruhanje (14,6 %) in abdominalna distenzija (12,2 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z glepaglutidom, ki so jih pridobili v kliničnih študijah 3. faze (dve s placebom nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami in ena odprta študija z eno skupino), so navedeni v spodnji preglednici. V teh študijah je bilo 123 bolnikov s SBS, starih 18–82 let, izpostavljenih 10 mg glepaglutida enkrat na teden ali dvakrat na teden do 4,5 leta.

Spodnji neželeni učinki so navedeni glede na organske sisteme po MedDRA in pogostnosti, opredeljene na naslednji način:
zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| **Organski sistem** | **Zelo pogosti** | **Pogosti** | **Občasni** |
|---|---|---|---|
| Bolezni imunskega sistema | | preobčutljivost* | |
| Presnovne in prehranske motnje | retencija tekočine/preobremenitev s tekočino* | | |
| Bolezni prebavil | bruhanje<br>bolečina v trebuhu<br>abdominalna distenzija<br>navzea | intestinalna stenoza in/ali obstrukcija*<br>pankreatitis<br>kolorektalni polip<br>želodčni polipi<br>obstipacija | duodenalni polip |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | | holecistitis | holangitis |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | reakcije na mestu injiciranja* | | |
| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih | zaplet z gastrointestinalno stomo* | | |

* glejte spodaj »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

*Preobčutljivost*
V kliničnih študijah glepaglutida so o neželenih učinkih, kot so preobčutljivost, izpuščaj na mestu injiciranja, urtikarija na mestu injiciranja in eritematozni izpuščaj, poročali pri 9,8 % bolnikov. Večina reakcij je bila blagih, lokaliziranih in kratkotrajnih. Trije dogodki so bili morda povezani z generalizirano preobčutljivostno reakcijo na glepaglutid, vendar noben od njih ni kazal na anafilaksijo ali hud neželeni učinek na koži (SCAR-severe cutaneous adverse reaction).

*Retencija tekočine/preobremenitev s tekočino*
Neželeni učinki, povezani z retencijo tekočine ali preobremenitvijo s tekočino, so se v kliničnih študijah pojavili pri 17,1 % bolnikov. Ti učinki so vključevali periferni edem, hipervolemijo, retencijo tekočine in generaliziran edem.

*Intestinalna stenoza in/ali obstrukcija*
Neželeni učinki, povezani z intestinalno stenozo in/ali obstrukcijo, so se pojavili pri 8,9 % bolnikov. Dogodki so vključevali intestinalno obstrukcijo, intestinalno stenozo, obstrukcijo tankega črevesa in subileus.

*Reakcije na mestu injiciranja*
O reakcijah na mestu injiciranja so poročali pri 61 % bolnikov, ki so prejemali glepaglutid. Reakcije so vključevale simptome, kot so induracija na mestu injiciranja, podplutbe ali hematom na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, parestezija na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja in pruritus na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile večinoma blage.

*Zapleti z gastrointestinalno stomo*
O zapletih s stomo so poročali pri 32,3 % bolnikov s stomo, zdravljenih s glepaglutidom. Pri približno 14 % dogodkov je to zahtevalo kirurško intervencijo. Najpogostejša zapleta na mestu stome sta bila blag do zmeren edem/povečanje izhodnega dela stome. Drugi zapleti na mestu stome vključujejo eritem, krvavitev, ulceracijo, okužbo, draženje in bolečino.

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA-anti-drug antibodies) so zaznali pri skupno 88 % bolnikov, zdravljenih z glepaglutidom. Vrednosti ADA (pogostnost in titri) so bile največje po 12–24 tednih zdravljenja, čemur je sledil trend zmanjševanja ob nadaljevanju zdravljenja z glepaglutidom. Podobno so protitelesa ADA, ki so navzkrižno reagirala s humanim GLP-2 pri 26 % bolnikov, postopoma izginila ob nadaljevanju zdravljenja z glepaglutidom.

Klinično pomembnega učinka ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost glepaglutida med zdravljenjem, ki je trajalo do 4,5 leta, niso ugotovili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

### 4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek glepaglutida, ki so ga preučevali med kliničnim razvojem, je bil 96 mg v obliki enkratnega subkutanega odmerka pri zdravih prostovoljcih. Največji odmerek glepaglutida pri bolnikih je bil 20 mg na dan, ki so ga subkutano injicirali 14 dni. Opazili niso nobenih nepričakovanih sistemskih neželenih učinkov.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX26

Mehanizem delovanja

Glepaglutid je dolgodelujoči analog GLP-2. Glepaglutid vsebuje 39 aminokislin. Ko se glepaglutid injicira subkutano, ustvari depo v podkožnem tkivu, iz katerega se sproščajo glepaglutid in njegova glavna presnovka (farmakološko aktivna agonista GLP-2).

GLP-2 je peptid, ki ga izločajo L-celice, ki so večinoma v distalnem ileumu in kolonu. GLP-2 ima intestinotropne lastnosti in znano je, da poveča krvni pretok v prebavilih ter portalni krvni obtok in zavira izločanje želodčne kisline ter motiliteto prebavil. V predkliničnih študijah so pokazali, da glepaglutid spodbuja rast, kar privede do povečane debeline sluznice in dolžine črevesa.

V klinični študiji 2. faze pri bolnikih s SBS so pri uporabi glepaglutida ugotovili povečanje višine epitelija v prebavilih in globine kript.

Farmakodinamični učinki

V funkcionalnih preiskavah *in vitro* je glepaglutid agonist receptorjev GLP-2 z veliko afiniteto, katerega aktivnost je znotraj pikomolarnega razpona. Agonistično aktivnost glepaglutida podpirajo podatki *in vivo*, ki kažejo na pomembno povečanje mase in dolžine tankega črevesa pri različnih živalskih vrstah ter režimih odmerjanja.

Glede na mehanizem delovanja, ki vključuje trofične učinke na črevesno sluznico se zdi, da je prisotno tveganje spodbujanja neoplazije tankega in/ali debelega črevesa (glejte poglavje 4.4).
*Absorpcija v črevesu*
Sposobnost glepaglutida za izboljšanje absorpcije v črevesu so preučevali pri 18 bolnikih s SBS (13 s črevesno odpovedjo in 5 s črevesno insuficienco) z uporabo dnevnih odmerkov 0,1 mg, 1 mg, 10 mg (N = 12 na skupino odmerjanja) v 21-dnevni, navzkrižni, dvojno slepi, enocentrični študiji različnih odmerkov.

V drugi študiji (EASE-4) so ocenili učinek glepaglutida na črevesno absorpcijo po 24 tedenskem odmerjanju 10 mg glepaglutida enkrat na teden pri 10 bolnikih s SBS (8 s črevesno odpovedjo in 2 s črevesno insuficienco).
Obe študiji sta pokazali klinično pomembno povečanje absorpcijske zmožnosti črevesa (vključno z absorpcijo mokre mase, energije in elektrolitov) pri odmerkih 1 mg enkrat na dan, 10 mg enkrat na dan in 10 mg enkrat na teden. V študiji EASE-4 je bila sprememba povprečnega standardnega odklona (SD) absorpcije mokre mase od izhodišča do 24. tedna 398,4 (581,6) g/dan in 1037,7 (1182,2) kJ/dan za absorpcijo energije. Parametri zmožnosti absorpcije v črevesu so bili podobni v obeh študijah.

*Črevesni epitelij*
V študiji EASE-1 so merili ravni citrulina v plazmi, ki je biološki označevalec aktivacije receptorjev GLP-2, in maso enterocitov. Po 24 tednih zdravljenja so v skupinah, ki so prejemale glepaglutid, v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo, opazili od odmerka odvisno povečanje ravni citrulina v plazmi glede na izhodiščno vrednost.

*Srčna elektrofiziologija*
Odmerek glepaglutida, ki je 10-krat večji od priporočenega odmerka, ni podaljšal intervala QT v klinično pomembnem obsegu.

Klinična učinkovitost in varnost

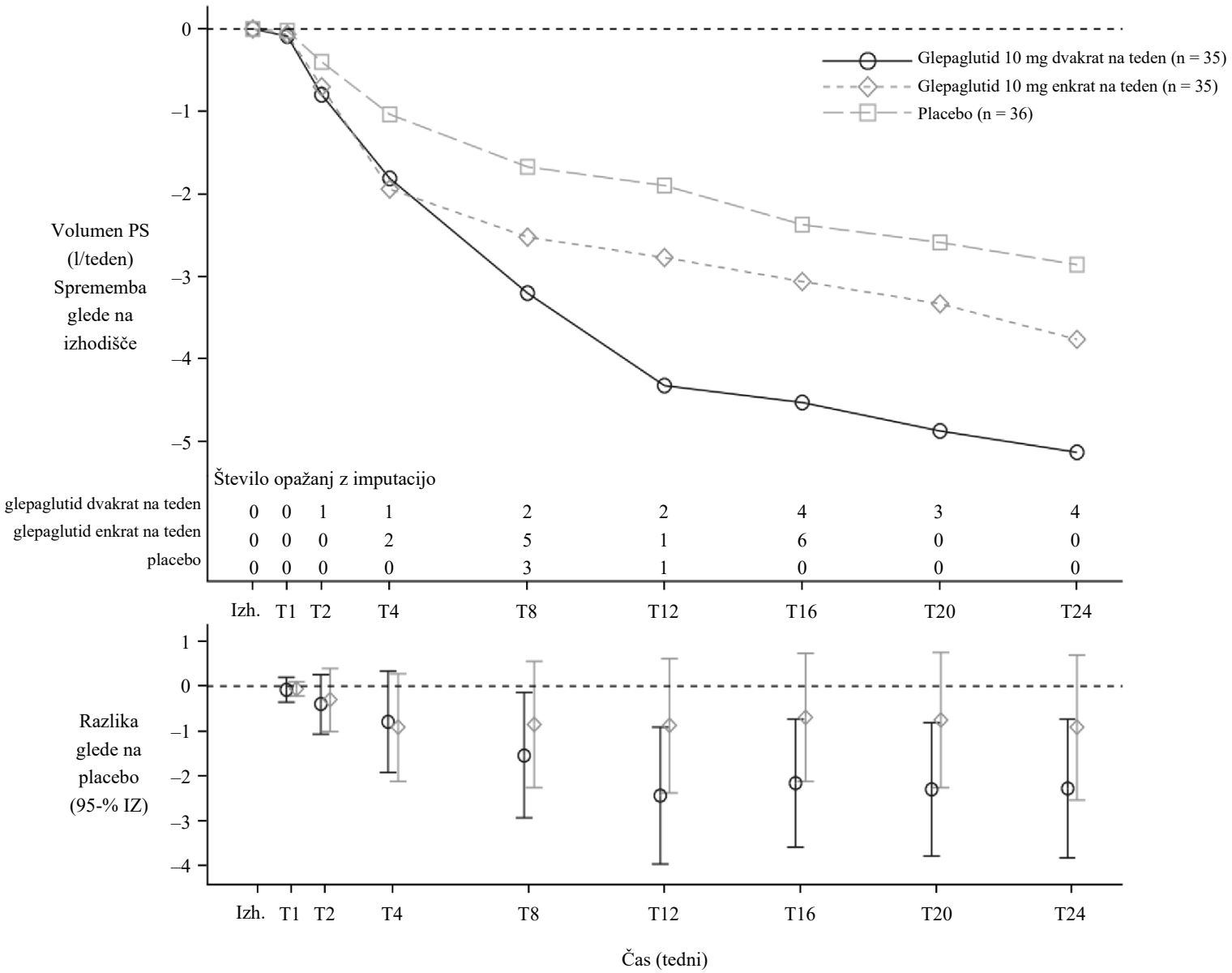
*Študija EASE-1*
Učinkovitost in varnost glepaglutida v odmerku 10 mg dvakrat ali enkrat na teden so ocenili v 24-tedenski dvojno slepi, randomizirani, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji s tremi skupinami (študija EASE-1) pri 106 bolnikih s SBS (randomiziranih 1 : 1 : 1), ki so bili odvisni od parenteralne podpore (PS-parenteral support) in so bili v stabilnem stanju ter so potrebovali PS najmanj 3 dni na teden.
Povprečna starost populacije bolnikov je bila 55 let (razpon od 20 do 82 let), pri čemer je bilo 25 bolnikov starejših od 65 let, 4 so bili starejši od 75 let, 53,8 % pa jih je bilo ženskega spola. Stomo je imelo 55 % (58/106) bolnikov. Volumen PS se je sčasoma na splošno zmanjšal v vseh treh skupinah zdravljenja, ki kaže na izrazito odvisnost od odmerka, saj se je z večjim številom odmerkov glepaglutida doseglo večje zmanjšanje. Pri odmerku 10 mg glepaglutida dvakrat na teden je prišlo do statistično značilnega zmanjša volumna PS od izhodišča do 24. tedna v primerjavi s placebom (preglednica 2 in slika 1).

V 24. tednu so pri 9 bolnikih zdravilo postopoma ukinili, tj. pri 5 bolnikih (14 %) v skupini dvakrat na teden in 4 bolnikih (11 %) v skupini enkrat na teden, v primerjavi z nič bolniki v skupini s placebom. Odmerek 10 mg glepaglutida enkrat na teden ni priporočljivo odmerjanje.

**Preglednica 2: Rezultati študije EASE 1 v 24. tednu**

| **Opazovani dogodek** | **Glepaglutid dvakrat na teden (N = 35)** | **Placebo (N = 36)** | **Razlika Dvakrat na teden - placebo [95-% IZ] p-vrednost** |
|---|---|---|---|
| Sprememba volumna PS (l/teden) | –5,1 | –2,9 | –2,3 [–3,8; –0,7] p = 0,0039 |
| Bolniki z najmanj 20-% zmanjšanjem tedenskega volumna PS (%) | 65,7 | 38,9 | 26,6 [4,3; 48,9] p = 0,0243 |
| Bolniki, pri katerih se je PS zmanjšal za več kot 1 dan (%) | 51,4 | 19,4 | 31,7 [11,4; 51,0] p = 0,0043 |

* NS: ni statistično značilno




Kratice: N: število bolnikov v celotnem naboru analize; CR: referenca na osnovi kopiranja; MI: multipla imputacija; PS: parenteralna podpora.
Opombe: model MMRM vključuje skupino zdravljenja, obisk, faktor stratifikacije, izmerjeni učinek zdravljenja glede na obisk kot dejavnike in izhodiščni volumen PS (l/teden) kot kovarianco. Ocena variance temelji na nestrukturirani kovariančni matriki znotraj skupine zdravljenja. Faktor stratifikacije: zahteve po tedenskem volumnu PS < 12 l/teden in >=12 l/teden.

**Slika 1 EASE-1 – Sprememba volumna PS (l/teden) od izhodišča glede na obisk – ocena postopka zdravljenja**
**– primarna statistična analiza (MI CR)**

*Študija EASE-2*
Dolgoročno klinično varnost in učinkovitost so ocenili pri 114 bolnikih s SBS (od katerih jih je 96 končalo študijo EASE-1, 18 pa se jih še ni zdravilo in so bili neposredno naključno razvrščeni v študijo EASE-2).

Rezultate iz študije EASE-1 so bili potrjeni z zmanjšanjem spremembe volumna PS glede na izhodiščno vrednost za 5,4 l/teden pri odmerku 10 mg glepaglutida dvakrat na teden po 6 mesecih.

Zmanjšanje se je ohranilo do 2 leti, pri čemer je bilo povprečno zmanjšanje volumna PS 6,4 l/teden pri 28 bolnikih, ki so zaključili 2-letno zdravljenje z odmerkom 10 mg glepaglutida dvakrat na teden. Zmanjšanje PS ≥ 1 dan/teden so opazili pri 61,7 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 10 mg glepaglutida dvakrat na teden v obdobju 6 mesecev, pri 60,0 % v obdobju 12 mesecev in pri 67,9 % v obdobju 24 mesecev.

Zmanjšanje tedenskega volumna PS v skupini z odmerkom 10 mg glepaglutida dvakrat na teden za najmanj 20 % glede na izhodišče so opazili pri 74,5 % bolnikov po 6 mesecih, pri 85,7 % bolnikov po 12 mesecih in pri 92,9 % bolnikov po 24 mesecih.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zeydovio za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju sindroma kratkega črevesa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največja izpostavljenost po subkutanem injiciranju glepaglutida je bila od 4–36 h po dajanju enkrat na teden in 4–24 h pri dajanju dvakrat na teden. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po 2–3 tednih zdravljenja z glepaglutidom.

Največja izpostavljenost pri bolnikih s SBS po dolgotrajnem zdravljenju z odmerkom 10 mg glepaglutida dvakrat na teden do 4,5 leta je bila 4731 pmol/l (geometrično povprečje $C_{max}$ z razponom [1755; 13 510]), medtem ko je bila največja izpostavljenosti pri največjem odmerku 96 mg glepaglutida, danega kot enkratni odmerek pri zdravih prostovoljcih, 73 677 pmol/l (geometrično povprečje $C_{max}$ z razponom: [42 934; 155 908]). Večjih odmerkov in izpostavljenosti niso preučevali.

Glepaglutid se obsežno presnavlja v subkutanem depoju, kar povzroča majhno (0,5-%) absolutno biološko uporabnost izhodne učinkovine po subkutanem injiciranju. Iz depoja se sproščajo znatne količine aktivnih presnovkov M1 in M2, in ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, tedenska kumulativna izpostavitev ($AUC_{0\text{-}168h}$) M1 in M2 ob odmerjanju dvakrat na teden preseže tedensko kumulativno izpostavljenost izhodne učinkovine za 1,8- oziroma 21-krat. To povzroči precej večjo farmakološko pomembno biološko uporabnost glepaglutida v primerjavi z absolutno biološko uporabnostjo izhodne učinkovine.
Razmerje kopičenja skupnega glepaglutida ob odmerjanju dvakrat na teden je približno 1,7. Protitelesa proti glepaglutidu imajo zanemarljiv vpliv na to razmerje.

Porazdelitev

Izhodna učinkovina ima po intravenskem injiciranju volumen porazdelitve ($V_{SS}$) v stanju dinamičnega ravnovesja 14,0 l. Po intravenskem injiciranju izhodne učinkovine, M1 in M2 so opazili podobno majhne volumne porazdelitve, kar kaže na porazdelitev v zunajcelični prostor (na podlagi podatkov pri živalih).
Biotransformacija

Po subkutanem injiciranju glepaglutida se z proteolitično razgradnjo na karboksilnem koncu tvorijo aktivni presnovki. Skupni glepaglutid vključuje izhodno učinkovino, M1 in M2. Vsi presnovki so močni agonisti GLP-2 *in vitro*.
Glepaglutid, M1 in M2 se prek katabolnih poti nadalje presnovijo v majhne peptide, ki se potem presnovijo v proste aminokisline.

Izločanje

Glavna pot izločanja je proteolitična presnova.

Ocenjeni efektivni razpolovni čas odmerka 10 mg glepaglutida subkutano dvakrat na teden pri bolnikih s SBS je približno 70 ur.

Po i.v. odmerjanju pri zdravih prostovoljcih je bil očistek izvorne učinkovine 5,72 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Pri zdravih prosovoljcih se je skupna izpostavitev (AUC) glepaglutidu povečala sorazmerno z odmerkom o enkratnih odmerkih do 24 mg in v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju od 5 do 10 mg enkrat na teden.

Farmakokinetika pri podpopulacijah

Na podlagi opazovanih podatkov in populacijske farmakokinetične (FK) analize starost (razpon v študiji 18–82 let), spol, telesna masa (razpon v študiji 42,4–107 kg), rasa in ledvična okvara (blaga, zmerna, huda okvara) niso imeli klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko.
Ledvična okvara

V študiji 1. faze so preučevali učinek ledvične okvare na farmakokinetiko glepaglutida po subkutanem dajanju 10 mg glepaglutida. Huda ledvična okvara/končna ledvična odpoved nista imeli klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko glepaglutida. Glejte poglavje 4.2.

Okvara delovanja jeter

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize ni klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki glepaglutida pri bolnikih z blago jetrno okvaro. Podatkov pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je malo. Podatki pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso na voljo. Glejte poglavje 4.2.

Interakcije med zdravili

Študije *in vitro* niso pokazale potenciala glepaglutida za zaviranje ali indukcijo encimov CYP450 in potenciala za zaviranje človeških transportnih beljakovin za zdravilo.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti so izvedli pri podganah in miših. Pri miših glepaglutid ni sprožil rasti neoplazij v prebavilih. Pri podganah so pri najmanjšem odmerku 0,2 mg/kg/dan, ki ustreza najmanj 4-kratnim ravnem izpostavljenosti pri človeku, v dvanajstniku opazili adenome in adenokarcinome.

Pri samcih podgan in miši so bili na mestih injiciranja pri vseh odmerkih ugotovljeni fibrosarkomi, ki se pri glodalcih štejejo za odziv na kronično draženje tkiva in vnetje. Teh tumorjev niso opazili pri samicah in imajo verjetno omejen pomen pri ljudeh.

# 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
manitol
L-arginin (za uravnavanje pH)
ocetna kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
Ne zamrzujte. Ne shranjujte v bližini hladilnih elementov.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml raztopine v stekleni (steklo tipa I) napolnjeni injekcijski brizgi s pritrjeno iglo velikosti 29 G iz nerjavnega jekla, trdim ščitom igle (polipropilen) in gumijastim batom (bromobutil).

Napolnjena injekcijska brizga se sestavi v napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, izdelan iz polikarbonata (PK), polioksimetilena (POM) in akrilonitril butadien stirena (ABS).

Velikost pakiranja po 1 napolnjen injekcijski peresnik.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Rokovanje

Enoodmerni napolnjeni injekcijski peresnik je namenjen samo enkratni uporabi.

Napolnjeni injekcijski peresnik je namenjen uporabi pri samo eni osebi.

Zdravilo Zeydovio se ne sme uporabiti, če raztopina ni bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev.

Zdravilo Zeydovio se ne sme uporabiti, če je bilo zamrznjeno.

Pozorno je treba upoštevati »Navodila za uporabo zdravila« na koncu navodila za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2075/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

**PRILOGA II**

**A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danska

## B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

# A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA – NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

## 1. IME ZDRAVILA

Zeydovio 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
glepaglutid

## 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 10 mg glepaglutida (v obliki acetata) v 0,5 ml raztopine.

## 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, manitol, L-arginin, ocetna kislina, voda za injekcije.
Glejte navodilo za dodatne informacije.

## 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 napolnjen injekcijski peresnik

## 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

## 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

## 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

## 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

## 9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte. Ne shranjujte v bližini hladilnih elementov.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

## 11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danska

## 12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2075/001

## 13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

## 14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zeydovio

## 17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

## 18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**ETIKETA – NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

## 1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zeydovio 10 mg injekcija
glepaglutid
subkutana uporaba

## 2. POSTOPEK UPORABE

Samo za enkratno uporabo

## 3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

## 4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

## 5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

## 6. DRUGI PODATKI

Zealand Pharma A/S

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

**Navodilo za uporabo**

**Zeydovio 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku**
glepaglutid

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno. in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo**


1. Kaj je zdravilo Zeydovio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zeydovio
3. Kako uporabljati zdravilo Zeydovio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zeydovio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije


## 1. Kaj je zdravilo Zeydovio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zeydovio vsebuje učinkovino glepaglutid. Uporablja se za zdravljenje odraslih s sindromom kratkega črevesa (SBS - short bowel syndrome). SBS je stanje, do katerega pride, ko bolnik izgubi večji del tankega črevesa zaradi kirurškega posega ali bolezni. Ker je tanko črevo odgovorno za absorpcijo hranil, tekočin in vitaminov iz hrane, njegovo zmanjšanje pomeni, da telo ne more absorbirati dovolj potrebnih hranil.

Učinkovina v zdravilu Zeydovio, glepaglutid, je zasnovana za posnemanje hormona v telesu, imenovanega glukagonu podobni peptid 2 (GLP-2), ki pomaga vzdrževati zdravje črevesa. To črevesu pomaga absorbirati hranila in tekočine iz hrane ter pijače.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zeydovio

**Ne uporabljajte zdravila Zeydovio**
- če ste alergični na glepaglutid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate raka ali sumijo, da imate raka;
- če ste imeli raka prebavil (vrsta organov ki prebavljajo hrano, absorbirajo hranila in odstranjujejo odpadne snovi iz telesa) v zadnjih 5 letih. To vključuje raka, ki prizadene jetra, žolčnik, žolčevode ali trebušno slinavko.

Ne uporabljajte zdravila Zeydovio, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če niste prepričani, se pred uporabo zdravila Zeydovio posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**
Pred začetkom uporabe zdravila Zeydovio se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če imate hudo zmanjšano delovanje jeter;
- če imate bolezen, ki vpliva na srce ali krvne žile (srčno-žilno bolezen), kot je visok krvi tlak (hipertenzija) ali šibko srce (srčna insuficienca). Znaki lahko vključujejo nenadno povečanje telesne mase, otekel obraz ali otekli gležnji, kratka sapa (dispneja).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas ali niste prepričani, se pred uporabo zdravila Zeydovio posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravnik bo pri predpisovanju tega zdravila presodil te dejavnike.

Zdravstveni pregledi pred in med zdravljenjem z zdravilom Zeydovio

Polipi lahko rastejo v notranjosti želodca, tankega črevesa in debelega črevesa. Prisotnost polipov se preveri z gastroskopijo in kolonoskopijo.

Pred začetkom uporabe zdravila Zeydovio bo zdravnik preveril, ali imate v želodcu, tankem črevesu in debelem črevesu polipe. Če odkrije polipe, jih bo odstranil.

Priporočljivo je, da zdravnik te preiskave v prvih dveh letih po začetku zdravljenja z zdravilom Zeydovio izvaja vsako leto, potem pa v najmanj petletnih presledkih.

Če se v polipu odkrije rak, vam bo zdravnik naročil, da prenehate uporabljati zdravilo.

Zožitev in/ali zapora črevesa: Pri glepaglutidu so poročali o zožitvi in/ali zapori črevesa. Če se pri vas razvije zožitev in/ali zapora črevesa, vam bo zdravnik naročil, da za nekaj časa prenehate uporabljati zdravilo Zeydovio. Ko težava izzveni, ga boste lahko znova začeli uporabljati, če zdravnik meni, da je to primerno. Če se zožitev ali zapora črevesa ponavlja, bo zdravnik moral pretehtati, ali boste nadaljevali zdravljenje z zdravilom Zeydovio.

Bolezen žolčnika in žolčevodov: Pri bolnikih, ki so jemali zdravila iz istega razreda zdravil, v katerega spada zdravilo Zeydovio, so poročali o vnetju žolčnika, vnetju žolčevodov in žolčnih kamnih. Zdravnik bo spremljal delovanje jeter in žolčnika. Če zdravnik odkrije kakršne koli zaskrbljujoče spremembe, vas lahko napoti na slikanje žolčnika in/ali žolčevodov ter pretehta, ali lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom Zeydovio.

Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis): Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zeydovio, so poročali o vnetju trebušne slinavke (pankreatitisu). Če se pri vas razvije pankreatitis, bo zdravnik pretehtal, ali lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom Zeydovio.

Telesne tekočine in elektroliti

Zdravnik bo spremljal telesne tekočine in elektrolite, predvsem ob začetku ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zeydovio. Razlog za to je, da lahko neravnovesje povzroči preobremenitev s tekočino (ko ima telo več tekočine, kot jo lahko obvladuje) ali dehidracijo (kadar telo nima zadosti tekočine).

Če imate srčno bolezen (kot je srčno popuščanje ali visok krvni tlak), vas bo zdravnik spremljal zaradi znakov kopičenja tekočine v telesu. Če opazite nenadno pridobivanje telesne mase, otekanje obraza ali gležnjev in/ali težave z dihanjem, se nemudoma obrnite na zdravnika. Če kopičenje tekočine postane težava, bo morda treba prilagoditi infuzijo (intravensko podporo).

Infuzijo (intravensko podporo) je treba postopoma manjšati in se ne sme nenadoma ukiniti, saj lahko to poveča tveganje dehidracije. Dehidracija lahko povzroči akutne težave z ledvicami. Če opazite simptome dehidracije, vključno z veliko žejo, omotico ali vrtoglavico, suhimi usti ali manj pogostim

uriniranjem ali temnejšim urinom, kot je običajno, se obrnite na zdravnika. Morda bo treba prilagoditi infuzijo.

Druge preiskave

Zdravnik bo pozorno spremljal
- delovanje črevesa,
- znake, ki kažejo na težave z jetri, žolčnikom, žolčevodi in trebušno slinavko.

Če zdravnik opazi pomembne spremembe, bodo morda potrebne dodatne preiskave, na podlagi katerih bo pretehtal, ali lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom Zeydovio.

**Otroci in mladostniki**
Zdravilo Zeydovio se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj ga pri tej starostni skupini niso preučevali.

**Druga zdravila in zdravilo Zeydovio**
Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Zeydovio lahko poveča absorpcijo drugih zdravil iz črevesa, predvsem zdravil, pri katerih je meja med varnim in škodljivim odmerkom majhna. Zdravnik lahko spremeni odmerek drugih zdravil.

**Nosečnost, dojenje in plodnost**
Če ste noseči ali dojite, se je uporabi glepaglutida bolje izogibati.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**
Zdravilo Zeydovio ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 3. Kako uporabljati zdravilo Zeydovio

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravljenje bo uvedel zdravnik z izkušnjami z zdravljenje sindroma kratkega črevesa.

Priporočeni odmerek zdravila Zeydovio je 10 mg dvakrat na teden, s presledkom 3–4 dni med odmerki.

Zdravilo Zeydovio je na voljo v enoodmernem napolnjenem injekcijskem peresniku.

- 10-mg odmerek zdravila Zeydovio injicirajte pod kožo (subkutano injiciranje) na trebuhu ali stegnu.
- Zdravila Zeydovio ne injicirajte v veno ali mišico.
- Ob vsaki uporabi zdravila Zeydovio izberite drugo mesto glede na zadnje injiciranje.
- Injekcijskega peresnika ne delite z drugimi osebami.

Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika preberite in natančno upoštevajte »Navodila za uporabo zdravila« na koncu tega besedila.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila Zeydovio, kot bi smeli**
Če ste injicirali več zdravila Zeydovio, kot bi smeli, se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo Zeydovio**
Če izpustite odmerek, ga vzemite čim prej, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite, kot je bilo prvotno načrtovano. Ne vzemite 2 odmerkov v istem dnevu.

**Če ste prenehali uporabljati zdravilo Zeydovio**
Zdravilo uporabljajte tako dolgo, kot vam predpiše zdravnik. Ne prekinite uporabe tega zdravila, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom, saj lahko nenadna prekinitev povzroči spremembe ravnovesja tekočin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Resni neželeni učinki**
Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma poiščite zdravstveno pomoč:

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- alergijske reakcije (preobčutljivost). Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov, se nemudoma obrnite na zdravnika ali oddelek za nujno medicinsko pomoč: nenadne težave z dihanjem ali kratka sapa, otekanje (obraza, ustnic, jezika ali žrela), občutek tiščanja v žrelu ali težave s požiranjem, hud izpuščaj, koprivnica ali srbenje, predvsem če je zelo razširjeno, omotica, omedlevica ali izguba zavesti, hiter ali nereden srčni utrip. Ti simptomi so lahko smrtno nevarni in zahtevajo takojšnje zdravljenje.
- intestinalna stenoza in/ali obstrukcija (zožitev in/ali zapora črevesa). Če se pri vas pojavijo simptomi, vključno s hudo bolečino v želodcu, bruhanjem, krči, otekanjem trebuha ali okolice stome in zaprtostjo, se nemudoma obrnite na zdravnika ali oddelek za nujno medicinsko pomoč;
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis). Če se pri vas pojavi huda bolečina v zgornjem delu trebuha, siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečina, ki se poslabša po zaužitju hrane, in zvišana telesna temperatura, se nemudoma obrnite na zdravnika ali oddelek za nujno medicinsko pomoč;
- zmanjšan pretok žolča iz žolčnika in/ali vnetje žolčnika (holecistitis). Če se pri vas pojavijo simptomi, vključno s porumenelostjo kože in beločnic, srbenjem, temnim urinom in svetlim blatom ali bolečino v zgornjem desnem delu ali središču trebuha, se nemudoma obrnite na zdravnika ali oddelek za nujno medicinsko pomoč.

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- okužba ali vnetje žolčevoda (holangitis). Če se pri vas pojavijo zvišana telesna temperatura in mrzlica, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenelost kože in beločnic, temen urin in svetlo blato ali blato barve gline, siljenje na bruhanje ali bruhanje, huda šibkost ali splošno slabo počutje, se nemudoma obrnite na zdravnika ali oddelek za nujno medicinsko pomoč.

**Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- zadrževanje tekočine/preobremenitev s tekočino,
- bruhanje
- bolečina v trebuhu,
- napihnjenost (abdominalna distenzija),
- siljenje na bruhanje (navzea),
- rdečina, bolečina ali otekanje na mestu injiciranja,

- zapleti s stomo (umetno odprtino za odstranjevanje izločkov), bolečina na mestu stome, otekanje stome, rdečina in razjeda na stomi.

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- polipi (majhne nenormalne tvorbe) v debelem črevesu,
- polipi v želodcu,
- obstipacija.

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- polipi v začetnem delu tankega črevesa (dvanajstniku).

**Poročanje o neželenih učinkih**
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Zeydovio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na napolnjenem injekcijskem peresniku poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku pri temperaturi 2 °C - 8 °C.
Ne zamrzujte. Ne shranjujte v bližini hladilnih elementov.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabite tega zdravila, če raztopina ni bistra, brezbarvna in brez vidnih delcev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Celotni uporabljani napolnjeni injekcijski peresnik zavrzite v vsebnik za ostre predmete.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**Kaj vsebuje zdravilo Zeydovio**
Učinkovina je glepaglutid (v obliki acetatne soli). En enoodmerni napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 10 mg glepaglutida (v obliki acetatne soli) v 0,5 ml raztopine.
Druge sestavine so: L-histidin, manitol, L-arginin, ocetna kislina in voda za injekcije.

**Izgled zdravila Zeydovio in vsebina pakiranja**
Zdravilo Zeydovio je bistra brezbarvna raztopina.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine v stekleni (steklo tipa I) injekcijski brizgi s pritrjeno iglo velikosti 29 G iz nerjavnega jekla, trdim ščitom igle (polipropilen) in gumijastim batom (bromobutil).

Napolnjena injekcijska brizga se sestavi v napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, izdelan iz polikarbonata, polioksimetilena in akrilonitril butadien stirena.

Pakiranja po 1 napolnjen injekcijski peresnik.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Danska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

## NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA

**Zeydovio 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku**
glepaglutid

**Pred uporabo injekcijskega peresnika preberite ta navodila. Med injiciranjem pozorno upoštevajte ta navodila.**

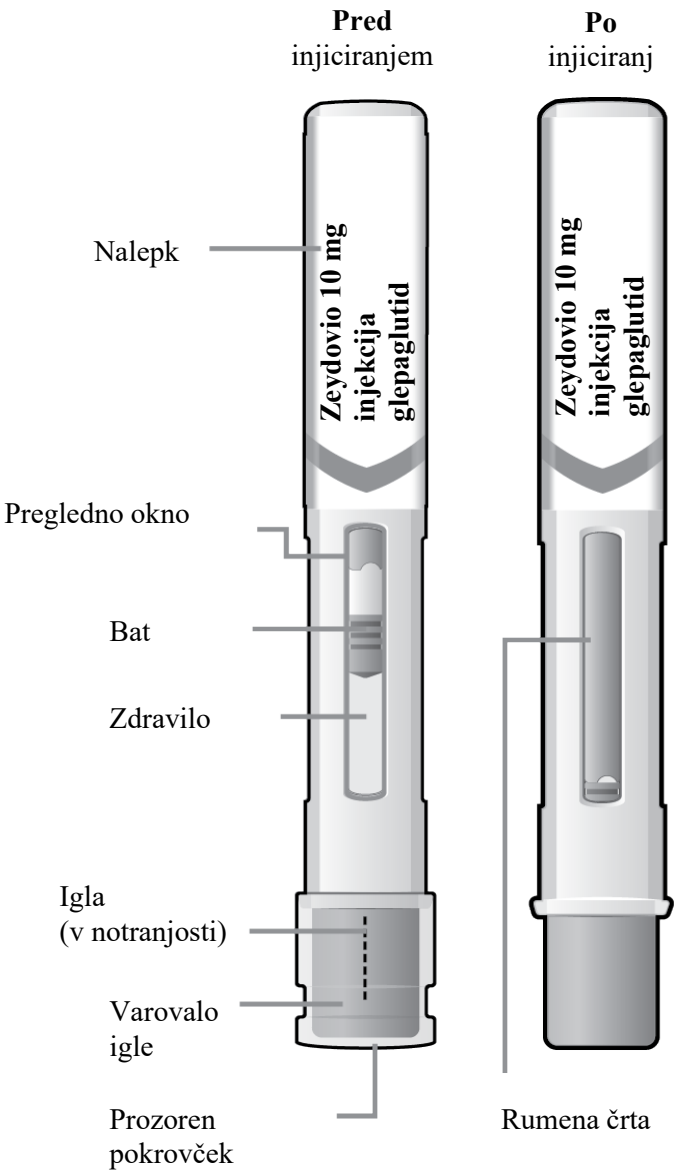
En napolnjen injekcijski peresnik zdravila Zeydovio vsebuje 1 odmerek 10 mg glepaglutida, ki ga je treba injicirati pod kožo (subkutano injiciranje).

Injekcijski peresnik je namenjen samo enkratni uporabi in ga ne smete uporabiti znova.

Injekcijski peresnik ima pregledno okno, v katerem lahko preverite zdravilo in spremljate napredek injciranja.

**Če se pri vas pojavi kateri koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.**

**Deli injekcijskega peresnika**



Po injiciranju bo rumena črta zapolnila pregledno okno. Varovalo igle se bo spustilo čez iglo in se zaskočilo.

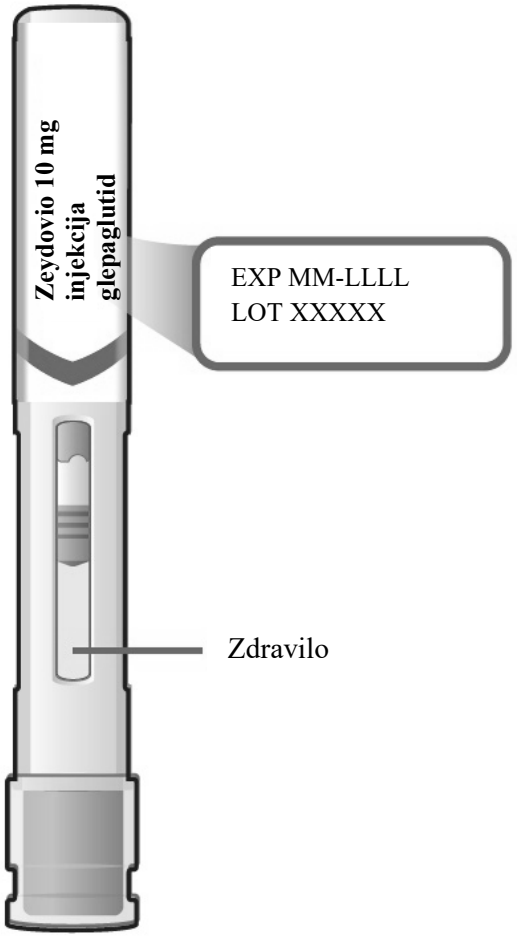
**Pomembne informacije**

- Injekcijskega peresnika **ne** uporabite znova.
- Injekcijskega peresnika **nikoli ne delite** z drugimi osebami.
- Injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če:
  - prozoren pokrovček manjka ali ni varno pritrjen,
  - je injekcijski peresnik videti poškodovan,
  - se je iztekel rok uporabnosti (EXP) (natisnjen na nalepki in škatli).
- **Ne** odstranite prozornega pokrovčka do injiciranja.

**Shranjevanje**

Glejte poglavje 5 v navodilu za uporabo »Shranjevanje zdravila Zeydovio«.

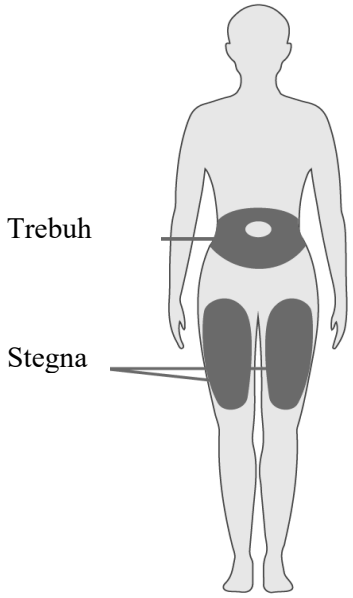
Injekcijski peresnik shranjujte nedosegljiv otrokom.

| **Priprava na injiciranje** | |
|---|---|
| **1. Preverite injekcijski peresnik**<br>Preverite injekcijski peresnik in se prepričajte, da:<br>✓ je ime zdravila pravilno,<br>✓ je zdravilo bistro in NE vsebuje delcev (zračni mehurčki so normalni),<br>✓ se rok uporabnosti (EXP) NI iztekel,<br>✓ ni znakov poškodbe. |  |

**2. Izberite in očistite mesto injiciranja**

a. Izberite mesto injiciranja na stegnu ali trebuhu (najmanj 5 cm stran od popka). Izberite drugo mesto glede na zadnje injiciranje.

**Ne** injicirajte na območja občutljive, podplute, pordele, trde, brazgotinaste kože ali kože s strijami.
**Ne** injicirajte skozi oblačila.



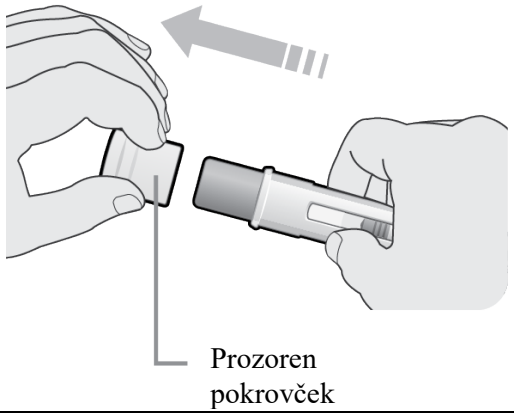

b. Odstranite oblačila, ki pokrivajo mesto injiciranja, da izpostavite kožo.

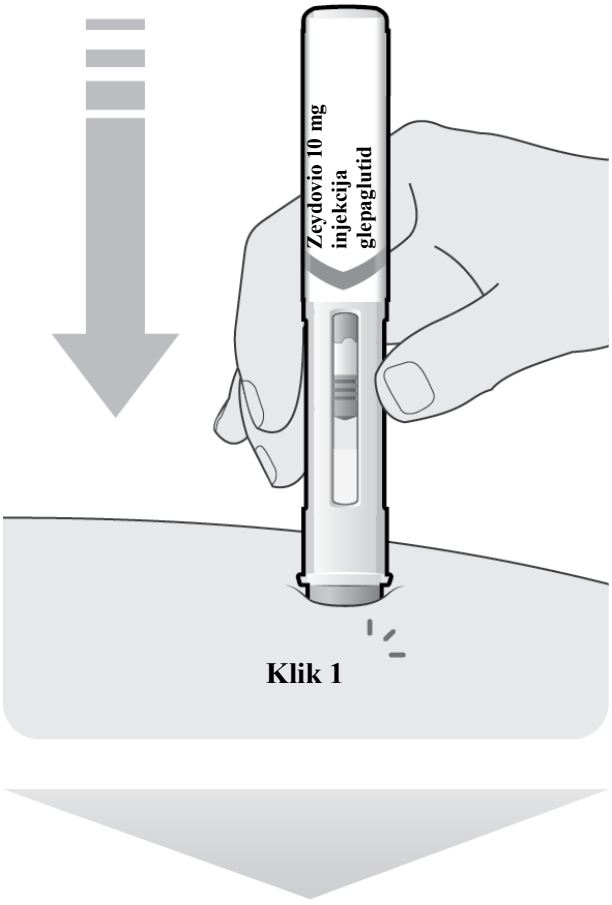
c. Očistite mesto injiciranja skladno z navodili zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

**3. Odstranite prozorni pokrovček**

Povlecite prozorni pokrovček naravnost z injekcijskega peresnika.
Pokrovčka po odstranitvi ne smete ponovno namestiti.

Da preprečite poškodbo zaradi vboda z iglo, se **ne** dotikajte varovala igle.

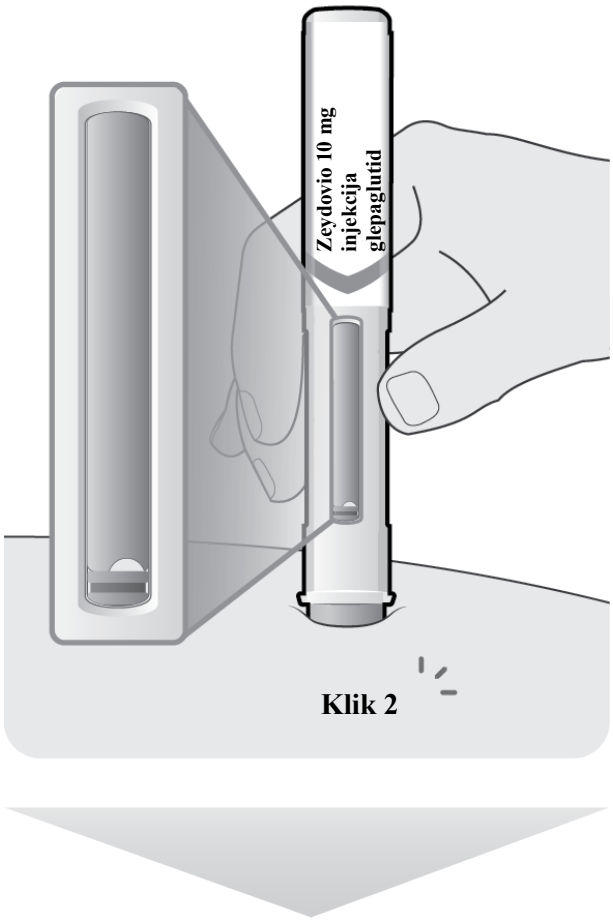


| Izvajanje injiciranja | |
|---|---|
| **4. Izvedite injiciranje (traja 5–10 sekund)**<br>a. Injekcijski peresnik potisnite naravnost navzdol in ga držite na koži, dokler varovalo igle ni več vidno.<br><br>Zaslišite lahko klik. | <br>**Klik 1** |

b. Injekcijski peresnik držite navzdol, dokler rumena črta ne bo zapolnila preglednega okna. Prepričajte se, da se je rumena črta nehala premikati.

Zaslišite lahko še en klik.

Med injiciranjem **ne** premaknite, vrtite ali spremenite kota injekcijskega peresnika.

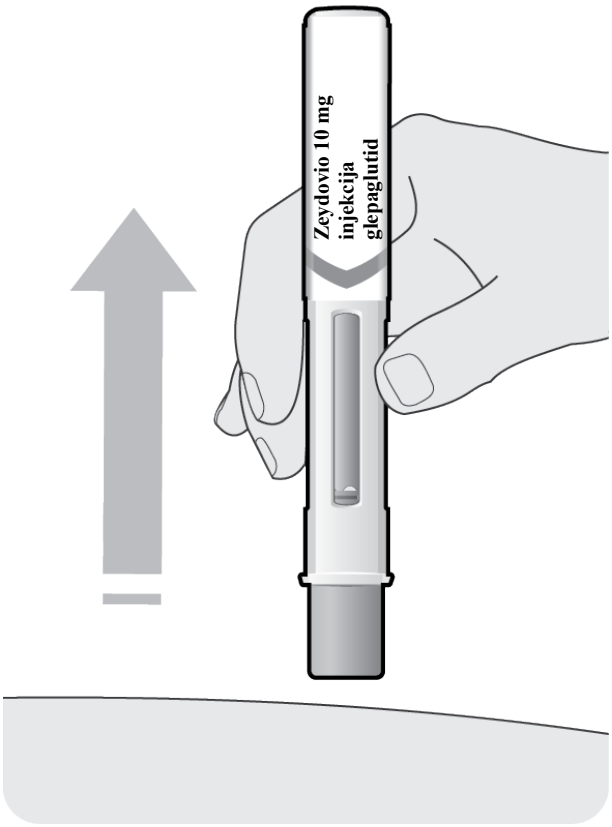



**Klik 2**

c. Počasi dvignite injekcijski peresnik naravnost navzgor, stran od kože. Ko peresnik dvignete, se varovalo igle pomakne navzdol čez iglo in se zaklene.

**Ne** odstranite injekcijskega peresnika, dokler ni dan celoten odmerek.

Prozornega pokrovčka **ne** poskušajte znova pritrditi.




| Odstranjevanje uporabljenega injekcijskega peresnika | |
|---|---|
| **Druge informacije**<br><br>Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.<br><br>Celotni uporabljani napolnjeni injekcijski peresnik zavrzite v vsebnik za ostre predmete. | |