ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeydovio 10 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 10 mg de glepaglutido (sob a forma de acetato) em 0,5 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução incolor límpida com um pH de 6,5-7,5 e uma osmolalidade de 200-380 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zeydovio é indicado em adultos com síndrome do intestino curto (SIC). Os doentes devem estar estáveis na sequência de um período de adaptação intestinal após cirurgia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um profissional médico com experiência no tratamento de SIC.

O tratamento com Zeydovio não deve ser iniciado até que seja razoável supor que o doente se encontra estável na sequência de um período de adaptação intestinal e até que o suporte nutricional e de líquidos por via parentérica do doente tenha sido otimizado. Além disso, deve ser realizada uma colonoscopia total e uma endoscopia digestiva alta (ou exame de imagiologia alternativo) com remoção de pólipos, se necessário (ver secção 4.4), antes do início do tratamento.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de glepaglutido é de 10 mg administrados duas vezes por semana.

O efeito do tratamento deve ser avaliado após 6 meses. Se não foi alcançada qualquer melhoria geral após esses 6 meses, deve-se ponderar a mudança para um tratamento alternativo ou descontinuar por completo o tratamento com análogos do GLP-2.

Recomenda-se a continuação do tratamento para doentes que tenham feito o desmame da nutrição parentérica.

Dose esquecida
Caso se falhe a administração de uma dose, deve injetar-se Zeydovio o mais rapidamente possível e a dose seguinte deve ser administrada no dia previsto. Não se podem administrar duas doses no mesmo dia.

Monitorização do tratamento
A avaliação clínica deve ter em conta os objetivos individuais do tratamento e as preferências do doente. A eficácia e a segurança de todos os doentes devem ser monitorizadas de perto de forma contínua, de acordo com as diretrizes de tratamento clínico. O peso e o estado nutricional do doente devem ser monitorizados de perto durante o tratamento com glepaglutido, para garantir o suporte nutricional adequado.

Recomenda-se a realização de uma colonoscopia e de uma endoscopia alta de seguimento (ou exame de imagiologia alternativo) uma vez por ano durante os primeiros 2 anos após o início do tratamento e, em seguida, a intervalos mínimos de 5 anos (ver secção 4.4).

Descontinuação do tratamento
A descontinuação de glepaglutido pode resultar em desequilíbrio hidroeletrolítico. Recomenda-se a monitorização do estado hidroeletrolítico em doentes que descontinuem o tratamento com glepaglutido (ver secção 4.4). O tratamento com glepaglutido deve ser descontinuado se não for alcançada qualquer melhoria geral da condição do doente.

Idosos
Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (estão disponíveis dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado). Não existem dados disponíveis relativos a doentes com compromisso hepático grave. Recomenda-se precaução no tratamento destes doentes com glepaglutido (ver secção 5.2).

Insuficiência intestinal
Não é necessário ajuste de dose em doentes que alcancem autonomia entérica durante o tratamento com glepaglutido. Existem dados clínicos disponíveis limitados relacionados com o início do tratamento com glepaglutido em doentes com SIC com insuficiência intestinal.

População pediátrica
A segurança e eficácia de glepaglutido em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para via subcutânea.

Zeydovio deve ser administrado duas vezes por semana sob a forma de uma injeção subcutânea com um intervalo de 3-4 dias entre as doses usando a caneta pré-cheia unidose.

Zeydovio deve ser injetado por via subcutânea no abdómen ou na coxa utilizando a caneta pré-cheia. É recomendável alternar os locais de injeção dentro da área de administração escolhida (coxa ou abdómen).

Para informações acerca do manuseamento antes da administração, ver secção 6.6.

Para instruções acerca da utilização do medicamento, consulte as «Instruções de utilização» no final do folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Malignidade ativa ou suspeita.

Doentes com historial de malignidades no trato gastrointestinal, incluindo no sistema hepatobiliar e no pâncreas, nos últimos cinco anos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasia colorretal
Deve ser realizada uma colonoscopia com remoção de pólipos no início do tratamento com glepaglutido. Recomenda-se a realização de uma colonoscopia uma vez por ano durante os primeiros 2 anos após o início do tratamento e, em seguida, a intervalos mínimos de 5 anos. Deve avaliar-se individualmente a necessidade de aumentar a frequência da vigilância, com base nas características e comorbidades do doente. Ver também secção 5.1. Se for detetado um pólipo, recomenda-se a adesão às diretrizes atuais relativas à vigilância de pólipos. Em caso de malignidade, o tratamento com glepaglutido deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Neoplasia gástrica e do intestino delgado
Foram notificados pólipos gástricos e do intestino delgado em estudos clínicos com análogos do peptídeo-2 semelhante ao glucagon (GLP-2) (ver secção 4.8). Por conseguinte, recomenda-se a realização de uma endoscopia digestiva alta ou outro exame de imagiologia no início do tratamento com glepaglutido, uma vez por ano durante os primeiros 2 anos de tratamento e, em seguida, a intervalos mínimos de 5 anos. Se for detetado um pólipo, este deve ser removido. Em caso de malignidade gastrointestinal, o tratamento com glepaglutido deve ser descontinuado (ver secção 4.3).

Estenose e/ou obstrução intestinal
Foram notificados casos de estenose e/ou obstrução intestinal em estudos clínicos com glepaglutido (ver secção 4.8). Recomenda-se a descontinuação temporária de glepaglutido em doentes que desenvolvam estenose e/ou obstrução intestinal. O tratamento com glepaglutido pode ser reiniciado após resolução da apresentação obstrutiva, se clinicamente indicado. Em caso de estenose intestinal e/ou obstrução do estoma recorrente, a necessidade de tratamento continuado com glepaglutido deve ser reavaliada.

Doença da vesícula biliar e do trato biliar
Foram notificados casos de colecistite, colangite (ver secção 4.8) e colelitíase em estudos clínicos com análogos do GLP-2. Recomenda-se a monitorização das funções hepática e da vesícula biliar. Se forem observadas alterações clinicamente significativas, recomenda-se uma avaliação adicional, incluindo exames de imagiologia da vesícula biliar e/ou do trato biliar, devendo reavaliar-se a necessidade de continuar o tratamento com glepaglutido.

Doença pancreática
Foram notificados casos de pancreatite em estudos clínicos com glepaglutido (ver secção 4.8). Em caso de pancreatite, a necessidade de continuar o tratamento deve ser reavaliada.

Desequilíbrio hidroeletrolítico
Para evitar sobrecarga de líquidos ou desidratação, é necessário um ajuste cuidadoso do suporte parentérico em doentes que estejam a receber glepaglutido. O equilíbrio eletrolítico e o estado de hidratação devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento, sobretudo durante a fase inicial e após a descontinuação do tratamento.

Foram notificados casos de sobrecarga de líquidos em estudos clínicos com glepaglutido (ver secção 4.8). Os doentes, sobretudo com doença cardiovascular (como insuficiência cardíaca e hipertensão), devem ser monitorizados quanto à sobrecarga de líquidos e aconselhados a entrar em contacto com o seu médico em caso de aumento súbito de peso, inchaço do rosto ou dos tornozelos e/ou dispneia. Em caso de sobrecarga de líquidos clinicamente relevante, o suporte parentérico deve ser ajustado.

Desidratação
Os doentes com SIC são suscetíveis a desidratação, que pode levar a insuficiência renal aguda. Em doentes que estejam a receber glepaglutido, o suporte parentérico deve ser reduzido com cuidado e não deve ser interrompido abruptamente. O estado de hidratação do doente deve ser avaliado após a redução do suporte parentérico e o ajuste correspondente realizado, conforme necessário.

Descontinuação do tratamento
A descontinuação do tratamento com glepaglutido pode resultar em desequilíbrio hidroeletrolítico. Recomenda-se a monitorização do estado hidroeletrolítico em doentes que descontinuem o tratamento com glepaglutido.

Medicamentos concomitantes
Os doentes que estejam a receber medicamentos orais concomitantes que requeiram titulação ou com um índice terapêutico estreito devem ser cuidadosamente monitorizados devido ao potencial aumento da absorção (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Com base no efeito farmacodinâmico do glepaglutido, existe potencial para o aumento da absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Recomenda-se o aumento da monitorização clínica e/ou laboratorial de medicamentos que tenham um índice terapêutico estreito ou que exijam monitorização clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de glepaglutido em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de glepaglutido durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se glepaglutido/metabolitos são excretados no leite humano.

Não foram detetados glepaglutido/metabolitos no sangue de crias de 4 dias de idade de ratos fêmeas a receber glepaglutido.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Zeydovio durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados relativos aos efeitos de glepaglutido na fertilidade humana. Os dados de animais não indicam qualquer comprometimento da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zeydovio sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais notificadas são, por ordem decrescente, reações no local de injeção (61%), complicações do estoma gastrointestinal (32,3%, com base em doentes com estoma), dor abdominal (30,9%), náuseas (22%), retenção de líquidos/sobrecarga de líquidos (17,1%), vómitos (14,6%) e distensão abdominal (12,2%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas associadas ao glepaglutido obtidas de três estudos clínicos de fase 3 (dois estudos de braços paralelos controlados por placebo e um estudo aberto de braço único) estão incluídas na tabela abaixo. Nestes estudos, 123 doentes com SIC, com idades entre 18-82 anos, foram expostos a 10 mg de glepaglutido uma ou duas vezes por semana durante um período máximo de 4,5 anos.

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA e por categoria de frequência, definida como:
Muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1000, <1/100); raros (≥1/10 000, <1/1000); muito raros (<1/10 000); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade*	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Retenção de líquidos/sobrecarga de líquidos*		
Doenças gastrointestinais	Vómitos Dor abdominal Distensão abdominal Náuseas	Estenose e/ou obstrução intestinal* Pancreatite Pólipo colorretal Pólipos gástricos Obstipação	Pólipo duodenal
Afeções hepatobiliares		Colecistite	Colangite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção*		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Complicações do estoma gastrointestinal*		

* ver secção abaixo «Descrição de reações adversas selecionadas»

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade
Foram notificadas reações adversas como hipersensibilidade, erupção cutânea no local da injeção, urticária no local da injeção e erupção eritematosa em 9,8% dos doentes em estudos clínicos com glepaglutido. Na sua maioria, as reações foram ligeiras, localizadas e de curta duração. Três acontecimentos foram possivelmente sugestivos de uma reação de hipersensibilidade generalizada ao glepaglutido, mas nenhum foi indicativo de anafilaxia ou RACG (reação adversa cutânea grave).

Retenção de líquidos/sobrecarga de líquidos
Ocorreram reações adversas relacionadas com retenção de líquidos ou sobrecarga de líquidos em 17,1% dos doentes nos estudos clínicos. Estas reações incluíram edema periférico, hipervolemia, retenção de líquidos e edema generalizado.

Estenose e/ou obstrução intestinal
Ocorreram reações adversas relacionadas com estenose e/ou obstrução intestinal em 8,9% dos doentes. Os acontecimentos incluíram obstrução intestinal, estenose intestinal, obstrução do intestino delgado e subíleo.

Reações no local da injeção
Foram notificadas reações no local da injeção em 61% dos doentes que receberam glepaglutido. As reações incluíram sintomas como endurecimento do local da injeção, equimose ou hematoma no local da injeção, eritema no local da injeção, dor no local da injeção, parestesia no local da injeção, inchaço no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção e prurido no local da injeção. As reações no local da injeção foram geralmente ligeiras.

Complicações do estoma
Foram notificadas complicações do estoma em 32,3% dos doentes tratados com glepaglutido com um estoma. Em aproximadamente 14% dos acontecimentos, essas complicações resultaram numa intervenção cirúrgica. As complicações mais frequentemente notificadas no local do estoma foram edema ligeiro a moderado/aumento da projeção do estoma. Outras complicações no local do estoma incluem eritema, hemorragia, ulceração, infeção, irritação e dor.

Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármaco (AAF) num total de 88% dos doentes tratados com glepaglutido. Os AAF (incidência e títulos) atingiram o pico após 12-24 semanas de tratamento, seguindo-se uma tendência decrescente com a continuação do tratamento com glepaglutido. Da mesma forma, observou-se que a reação cruzada de AAF com GLP-2 humano, encontrada em 26% dos doentes, desapareceu ao longo do tempo com a continuação do tratamento com glepaglutido.

Não se identificou qualquer efeito clinicamente significativo dos AAF na farmacocinética, eficácia ou segurança do glepaglutido ao longo do período de tratamento de até 4,5 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A dose máxima de glepaglutido estudada durante o desenvolvimento clínico foi de 96 mg numa dose única subcutânea administrada a indivíduos saudáveis. A dose máxima de glepaglutido em doentes foi

de 20 mg por dia injetados por via subcutânea durante 14 dias. Não se observaram reações adversas sistémicas inesperadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos com ação sobre o trato gastrointestinal e metabolismo, fármacos vários para o trato gastrointestinal e metabolismo, código ATC: A16AX26

Mecanismo de ação

O glepaglutido é um análogo do GLP-2 de ação prolongada. O glepaglutido consiste em 39 aminoácidos. Quando é injetado por via subcutânea, o glepaglutido forma um depósito no tecido subcutâneo, a partir do qual o glepaglutido e os seus dois principais metabolitos (ambos agonistas do GLP-2 farmacologicamente ativos) são libertados.

O GLP-2 é um peptídeo segregado pelas células L, predominantemente localizadas no íleo distal e no cólon. O GLP-2 possui propriedades intestinotróficas e é conhecido por aumentar o fluxo sanguíneo intestinal e da veia porta e inibir a secreção de ácido gástrico e a motilidade intestinal. Em estudos não clínicos, o glepaglutido demonstrou promover o crescimento, levando ao aumento da espessura da mucosa e do comprimento do intestino.
Num estudo clínico de fase 2 em doentes com SIC, o glepaglutido demonstrou aumentar a altura do epitélio intestinal e a profundidade da cripta.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios funcionais *in vitro*, o glepaglutido é um agonista dos recetores de GLP-2 de alta afinidade, com atividade ao nível dos recetores na faixa picomolar. A atividade agonista do glepaglutido é apoiada por dados *in vivo* que demonstram um aumento significativo da massa e do comprimento do intestino delgado em várias espécies animais e regimes de dosagem.

Com base no mecanismo de ação com os efeitos tróficos na mucosa intestinal, parece haver um risco de promoção de neoplasias do intestino delgado e/ou do cólon (ver secção 4.4).

Absorção intestinal
A capacidade do glepaglutido de melhorar a absorção intestinal foi estudada em 18 doentes adultos com SIC (13 com falência intestinal e 5 com insuficiência intestinal), utilizando doses diárias de 0,1 mg, 1 mg e 10 mg (N=12 por grupo de dose), num estudo de 21 dias, cruzado, em dupla ocultação, de centro único e com variação de dose.

Num segundo estudo (EASE-4), o efeito do glepaglutido na absorção intestinal foi avaliado após 24 semanas de administração de 10 mg de glepaglutido uma vez por semana em 10 doentes com SIC (8 com falência intestinal e 2 com insuficiência intestinal).

Ambos os estudos mostraram um aumento clinicamente relevante da capacidade de absorção intestinal (incluindo a absorção de líquidos, energia e eletrólitos) com as doses de 1 mg uma vez por dia (OD), 10 mg OD e 10 mg uma vez por semana (OW). No EASE-4, a alteração média do desvio padrão (DP) desde a linha de base até à semana 24 na absorção de líquidos foi de 398,4 (581,6) g/dia e, na absorção de energia, de 1 037,7 (1 182,2) kJ/dia. Os parâmetros da capacidade de absorção intestinal aumentaram de forma semelhante em ambos os estudos.

Epitélio intestinal
No estudo EASE-1, mediram-se os níveis plasmáticos de citrulina, um biomarcador de ativação do recetor de GLP-2 e da massa de enterócitos. Observou-se um aumento dependente da dose dos níveis plasmáticos de citrulina em relação à linha de base nos grupos tratados com glepaglutido, em comparação com o placebo, após 24 semanas de tratamento.

Eletrofisiologia cardíaca
Com uma dose 10 vezes superior à dose recomendada, o glepaglutido não prolongou o intervalo QT de forma clinicamente relevante.

Eficácia e segurança clínicas

Estudo EASE-1
Avaliou-se a eficácia e a segurança de 10 mg de glepaglutido duas vezes por semana (TW) ou uma vez por semana (OW) num estudo de três braços, em dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico e controlado por placebo, com a duração de 24 semanas (estudo EASE-1), em 106 doentes com SIC (aleatorizados 1:1:1), dependentes e estáveis em suporte parentérico (SP) e com necessidade de SP pelo menos 3 dias por semana.

A população de doentes tinha uma idade média de 55 anos (intervalo dos 20 aos 82 anos), 25 doentes tinham mais de 65 anos, 4 doentes tinham mais de 75 anos e 53,8% eram mulheres. O estoma estava presente em 55% (58/106) dos doentes. De um modo geral, o volume de SP diminuiu ao longo do tempo nos três grupos de tratamento, demonstrando uma relação dose-resposta robusta, sendo observadas as maiores reduções com a administração mais frequente de glepaglutido. No grupo do glepaglutido 10 mg TW, observou-se uma redução estatisticamente significativa do volume de SP em relação à linha de base, em comparação com o placebo, após 24 semanas (tabela 2 e figura 1).

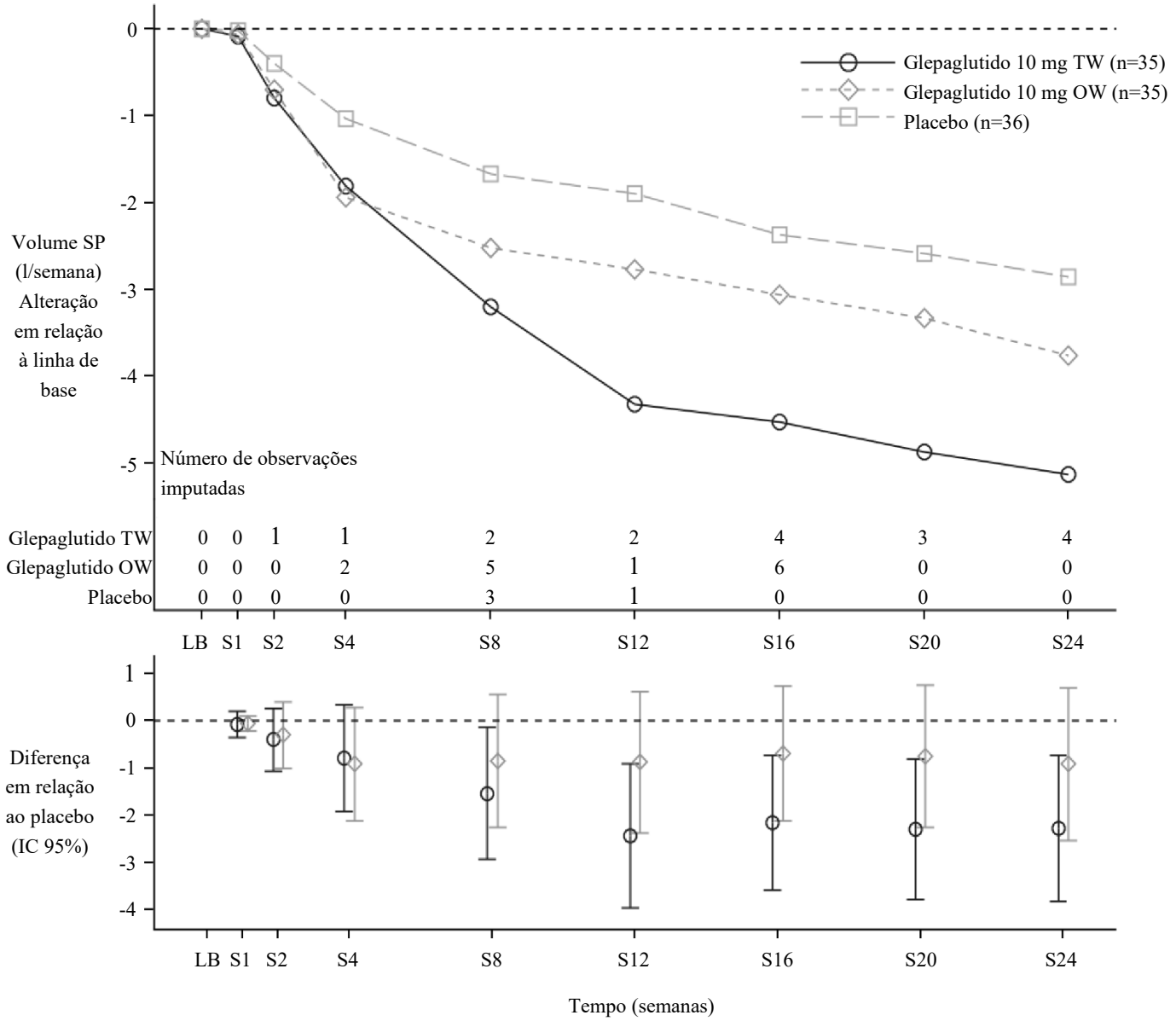
Na semana 24, um total de 9 doentes deixou de necessitar de suporte parentérico: 5 doentes (14%) no grupo TW e 4 doentes (11%) no grupo OW, em comparação com nenhum doente no grupo do placebo.

A administração de 10 mg OW de glepaglutido não é uma posologia recomendada.

Tabela 2: Resultados do estudo EASE 1 na semana 24

Critério de avaliação	**Glepaglutido TW (N=35)**	**Placebo (N=36)**	**Diferença Placebo TW [IC 95%] Valor p**
Mudança no volume de SP (l/semana)	-5,1	-2,9	-2,3 [-3,8; -0,7] p=0,0039
Doentes com pelo menos 20% de redução no volume semanal de SP (%)[a]	65,7	38,9	26,6 [4,3; 48,9] p=0,0243
Doentes com mais de 1 dia de redução do SP (%)	51,4	19,4	31,7 [11,4; 51,0] p=0,0043

* NS: Não estatisticamente significativo



Abreviaturas: TW: duas vezes por semana; OW: uma vez por semana; N: número de doentes no conjunto de análise completo; CR: *copy-reference*; IM: imputação múltipla; SP: suporte parentérico.
Observações: O modelo MMRM inclui o grupo de tratamento, a consulta, o fator de estratificação e a interação tratamento-por-consulta como fatores e o volume de SP inicial (l/semana) como covariável. A estimativa de variância baseia-se numa matriz de covariância não estruturada dentro do grupo de tratamento. Fator de estratificação: requisitos semanais de volume de SP <12 l/semana e >=12 l/semana.

Figura 1 EASE-1 – Alteração do volume de SP (l/semana) em relação à linha de base por consulta – política de tratamento estimando – análise estatística primária (IM-CR)

Estudo EASE-2
A segurança e eficácia clínicas a longo prazo são avaliadas em 114 doentes com SIC (96 que concluíram o estudo EASE-1 e 18 doentes sem tratamento prévio aleatorizados diretamente para o estudo EASE-2).

Os resultados do estudo EASE-1 foram confirmados com uma redução na alteração do volume de SP em relação à linha de base de -5,4 l/semana para o glepaglutido 10 mg TW aos 6 meses. As reduções

foram sustentadas até 2 anos com uma redução média no volume de SP de 6,4 l/semana nos 28 doentes que completaram 2 anos de tratamento com glepaglutido 10 mg TW.

Observou-se uma redução no SP ≥1 dia/semana em 61,7% dos doentes tratados com glepaglutido 10 mg TW durante 6 meses, em 60,0% após 12 meses e em 67,9% após 24 meses.

Identificou-se uma redução em relação à linha de base de pelo menos 20% no volume semanal de SP em 74,5%, 85,7% e 92,9% dos doentes após 6, 12 e 24 meses, respetivamente, no grupo de tratamento com glepaglutido 10 mg TW.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zeydovio em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da síndrome do intestino curto (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a injeção subcutânea de glepaglutido, o tempo até ao pico de exposição variou entre 4-36 h e entre 4-24 h com a administração OW e TW, respetivamente. Atinge-se o estado estacionário após 2 a 3 semanas de tratamento com glepaglutido.

O pico de exposição em doentes com SIC após tratamento de longo prazo com 10 mg de glepaglutido TW durante até 4,5 anos foi de 4 731 pmol/l (média geométrica de C_{max} com intervalo [1 755; 13 510]), enquanto a dose máxima de 96 mg de glepaglutido administrada como dose única num indivíduo saudável resultou num pico de exposição de 73 677 pmol/l (média geométrica de C_{max} com intervalo: [42 934; 155 908]). Não se investigaram níveis de dose nem exposições superiores.

O glepaglutido é extensivamente metabolizado no depósito subcutâneo, resultando numa biodisponibilidade absoluta baixa (0,5%) do fármaco original após a injeção subcutânea. Quantidades substanciais dos metabolitos ativos M1 e M2 são libertadas do depósito e, atingido o estado estacionário, a exposição cumulativa semanal (AUC_{0-168h}) a M1 e M2 é 1,8 vezes e 21 vezes superior, respetivamente, à do composto original com a administração TW. Este processo resulta numa biodisponibilidade farmacologicamente relevante do glepaglutido consideravelmente superior à biodisponibilidade absoluta do composto original.

A razão de acumulação do glepaglutido total é de aproximadamente 1,7 com a administração TW. Os anticorpos antiglepaglutido têm um efeito insignificante nesta razão.

Distribuição

Após a injeção intravenosa, o fármaco original apresenta um volume de distribuição (V_{SS}) no estado estacionário de 14,0 l. Observaram-se volumes de distribuição igualmente baixos após injeções intravenosas do fármaco original, M1 e M2, indicando uma distribuição pelo espaço extracelular (com base em dados de animais).

Biotransformação

Após a injeção subcutânea de glepaglutido, os metabolitos ativos são formados pela degradação proteolítica na extremidade carboxiterminal. O glepaglutido total inclui o fármaco original, M1 e M2. Todos os metabolitos são agonistas potentes do GLP-2 *in vitro*.

O glepaglutido, M1 e M2 são ainda metabolizados em pequenos peptídeos por vias catabólicas, sendo estes posteriormente metabolizados em aminoácidos livres.

Eliminação

A principal via de eliminação é o metabolismo proteolítico.

A semivida efetiva estimada de 10 mg de glepaglutido administrado por via subcutânea TW a doentes com SIC é de aproximadamente 70 horas.

Após a administração IV a indivíduos saudáveis, o fármaco original glepaglutido apresentou uma depuração de 5,72 l/h.

Linearidade/não linearidade

Em participantes saudáveis, a exposição total (AUC) ao glepaglutido aumentou de maneira proporcional à dose após doses únicas de até 24 mg e no estado estacionário após administração uma vez por semana na faixa de 5 a 10 mg.

Farmacocinética em subpopulações

Com base nos dados observados e na análise farmacocinética (PK) da população, a idade (faixa estudada de 18-82 anos), o sexo, o peso corporal (faixa estudada de 42,4-107 kg), a raça e o compromisso renal (ligeiro, moderado e grave) não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética.

Compromisso renal

Num estudo de fase 1, estudou-se o efeito do compromisso renal na farmacocinética do glepaglutido após administração subcutânea de 10 mg de glepaglutido. O compromisso renal grave/doença renal terminal não tiveram impacto clinicamente relevante na farmacocinética do glepaglutido. Ver secção 4.2.

Compromisso hepático

Com base na análise farmacocinética da população, não há alteração clinicamente relevante na farmacocinética do glepaglutido em doentes com compromisso hepático ligeiro. Estão disponíveis dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado. Não existem dados disponíveis relativos a doentes com compromisso hepático grave. Ver secção 4.2.

Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* não demonstraram potencial do glepaglutido para inibir ou induzir enzimas CYP450, nem potencial para inibir as proteínas transportadoras de fármacos humanas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratos e ratinhos. Em ratinhos, o glepaglutido não induziu crescimento neoplásico no trato gastrointestinal. Em ratos, foram observados adenoma e adenocarcinoma no duodeno a partir da dose mais baixa de 0,2 mg/kg/dia correspondente a níveis de exposição de pelo menos 4 vezes a exposição humana.

Foram detetados fibrossarcomas nos locais de injeção em todos os níveis de dose em ratos e ratinhos machos, que são considerados uma resposta à irritação e inflamação crónicas dos tecidos em roedores. Estes tumores não foram observados em fêmeas e provavelmente têm relevância limitada para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Manitol
L-arginina (para ajuste do pH)
Ácido acético (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).
Não congelar. Manter afastado do elemento de arrefecimento.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de solução em seringa pré-cheia de vidro (vidro tipo I) com agulha de aço inoxidável de calibre 29, protetor de agulha rígido (polipropileno) e êmbolo de borracha (bromobutilo).

A seringa pré-cheia é montada numa caneta pré-cheia descartável feita de policarbonato (PC), polioximetileno (POM) e acrilonitrilo butadieno estireno (ABS).

Embalagem com 1 caneta pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento

A caneta pré-cheia unidose destina-se a uma utilização única.

A caneta pré-cheia destina-se a ser utilizada apenas por uma pessoa.

Zeydovio não deve ser utilizado se a solução não se apresentar límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.

Zeydovio não deve ser utilizado se tiver sido congelado.

As «Instruções de utilização» do medicamento no final do folheto informativo devem ser seguidas cuidadosamente.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2075/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dinamarca

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR – CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeydovio 10 mg solução injetável em caneta pré-cheia
glepaglutido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 10 mg de glepaglutido (sob a forma de acetato) em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, manitol, L-arginina, ácido acético, água para preparações injetáveis.
Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar. Manter afastado do elemento de arrefecimento.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2075/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zeydovio

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO – CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Zeydovio 10 mg injetável
glepaglutido
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

Zealand Pharma A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zeydovio 10 mg solução injetável em caneta pré-cheia
glepaglutido

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zeydovio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Zeydovio
3. Como utilizar Zeydovio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zeydovio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zeydovio e para que é utilizado

Zeydovio contém a substância ativa glepaglutido. É utilizado para tratar adultos com síndrome do intestino curto (SIC). A SIC é uma doença que ocorre quando uma pessoa perde uma parte significativa do intestino delgado, na sequência de uma cirurgia ou de uma doença. Como o intestino delgado é responsável por absorver nutrientes, líquidos e vitaminas dos alimentos, o facto de uma pessoa ter menos quantidade de intestino implica que o organismo não consegue absorver os nutrientes de que precisa nas quantidades necessárias.

A substância ativa do Zeydovio, o glepaglutido, foi concebida para imitar uma hormona do organismo denominada peptídeo-2 semelhante ao glucagon (GLP-2), que ajuda a preservar a saúde dos intestinos. Esta substância ajuda os intestinos a absorver nutrientes e líquidos dos alimentos e bebidas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Zeydovio

Não utilize Zeydovio
- se tem alergia ao glepaglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem cancro ou suspeita que tem cancro.
- se teve cancro no trato gastrointestinal (um conjunto de órgãos responsáveis pela digestão dos alimentos, pela absorção dos nutrientes e pela eliminação de resíduos do organismo) nos últimos 5 anos. Isto inclui o cancro que afete o fígado, a vesícula biliar, os ductos biliares ou o pâncreas.

Não utilize Zeydovio se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Zeydovio.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Zeydovio

- se o funcionamento do seu fígado estiver gravemente diminuído.
- se tiver uma doença que afete o seu coração ou vasos sanguíneos (doença cardiovascular), como tensão arterial alta (hipertensão) ou um coração fraco (insuficiência cardíaca). Os sinais destas doenças podem incluir aumento súbito de peso, rosto ou tornozelos inchados ou falta de ar (dispneia).

Se alguma das situações acima se aplicar a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Zeydovio. O seu médico terá estes fatores em conta ao receitar este medicamento.

Exames médicos antes e durante o tratamento com Zeydovio

Podem crescer pólipos no interior do estômago, no intestino delgado e no intestino grosso (cólon). A presença de pólipos é verificada através de uma endoscopia ao estômago e aos intestinos.

Antes de começar a utilizar Zeydovio, o seu médico verificará se existem pólipos no seu estômago, intestino delgado e intestino grosso (cólon). Se forem encontrados pólipos, estes serão removidos.

Recomenda-se que o seu médico realize estes exames uma vez por ano durante os primeiros dois anos após o início do tratamento com Zeydovio e, em seguida, com um intervalo mínimo de cinco anos.

Se for detetado cancro num pólipo, o seu médico pedirá que pare de utilizar o medicamento.

Estreitamento e/ou bloqueio intestinal: Foram notificados casos de estreitamento e/ou bloqueio intestinal com glepaglutido. Se desenvolver um estreitamento ou bloqueio intestinal, o seu médico irá pedir-lhe para parar de utilizar Zeydovio durante algum tempo. Poderá voltar a receber este medicamento depois de o problema se resolver, se o seu médico achar que é apropriado. Se o estreitamento ou bloqueio intestinal continuar a reaparecer, o seu médico terá de ponderar se deve continuar o tratamento com Zeydovio.

Doença da vesícula biliar e dos ductos biliares: Foram notificados casos de inflamação da vesícula biliar, inflamação dos ductos biliares e cálculos biliares em doentes a receber medicamentos da mesma classe que Zeydovio. O seu médico irá monitorizar o funcionamento do seu fígado e vesícula biliar. Se identificar alguma alteração preocupante, o médico poderá pedir um exame à vesícula biliar e/ou ductos biliares, e irá ponderar se deve continuar o tratamento com Zeydovio.

Inflamação do pâncreas (pancreatite): Foram notificados casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) em doentes tratados com Zeydovio. Se desenvolver pancreatite, o seu médico decidirá se deve continuar o tratamento com Zeydovio.

Líquidos e eletrólitos do organismo

O médico monitorizará os níveis de líquidos e eletrólitos no seu organismo, sobretudo quando iniciar ou parar o tratamento com Zeydovio. Esta monitorização é necessária porque um desequilíbrio pode causar sobrecarga de líquidos (quando o organismo tem mais líquidos do que consegue gerir) ou desidratação (quando o organismo não tem líquido suficiente).

Se tiver um problema no coração (como insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial), o seu médico irá verificar se apresenta sinais de acumulação de líquidos no organismo. Contacte o seu médico imediatamente se notar um aumento súbito de peso, inchaço no rosto ou nos tornozelos e/ou dificuldade em respirar. A sua alimentação pela veia (suporte intravenoso) pode ter de ser ajustada se a acumulação de líquidos se tornar problemática.

A sua alimentação pela veia (suporte intravenoso) deve ser reduzida gradualmente e não deve ser parada de repente, pois isso pode aumentar o risco de desidratação. A desidratação pode provocar problemas renais agudos. Contacte o seu médico se tiver sintomas de desidratação, incluindo sentir muita sede, ter tonturas ou vertigens, ter a boca seca, urinar menos do que o habitual ou ter uma urina mais escura do que o habitual. A sua alimentação pela veia pode ter de ser ajustada.

Outros exames

O seu médico irá monitorizar com especial atenção
- a sua função intestinal.
- sinais que indiquem problemas no fígado, vesícula biliar, ductos biliares e pâncreas.

Se o seu médico notar alterações importantes, podem ser necessários exames adicionais para decidir se deve continuar o tratamento com Zeydovio.

Crianças e adolescentes
Zeydovio não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Zeydovio
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Zeydovio pode aumentar a absorção de outros medicamentos no intestino, particularmente medicamentos com uma margem pequena entre a dose segura e a dose tóxica. O seu médico pode ter de alterar a sua dose de outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, é preferível evitar a utilização de Zeydovio.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Zeydovio não afeta a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Zeydovio

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. O seu tratamento será iniciado por um médico com experiência no tratamento da síndrome do intestino curto.

A dose recomendada de Zeydovio é de 10 mg duas vezes por semana com um intervalo de 3-4 dias entre as doses.

Zeydovio está disponível numa caneta pré-cheia unidose.

- Injete a sua dose de 10 mg de Zeydovio sob a pele (injeção subcutânea) na zona da barriga (abdómen) ou nas coxas.
- Não injete Zeydovio numa veia ou num músculo.
- Sempre que utilizar Zeydovio, escolha um local diferente daquele onde injetou o medicamento pela última vez.
- Não partilhe a sua caneta com outras pessoas.

Antes de utilizar a caneta pré-cheia, leia e siga atentamente as «Instruções de utilização» incluídas no final deste folheto.

Se utilizar mais Zeydovio do que deveria
Se injetar mais Zeydovio do que deveria, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Zeydovio
Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Tome a dose seguinte como planeado originalmente. Não tome 2 doses no mesmo dia.

Se parar de utilizar Zeydovio
Continue a utilizar este medicamento enquanto o seu médico o receitar. Não pare de utilizar este medicamento sem falar com o seu médico, pois uma interrupção repentina pode causar alterações no seu equilíbrio de líquidos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves
Procure ajuda médica imediatamente se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Reações alérgicas (hipersensibilidade). Contacte o seu médico ou o serviço de urgência imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas: dificuldade súbita em respirar ou falta de ar; inchaço (do rosto, lábios, língua ou garganta); aperto na garganta ou dificuldade em engolir; erupção na pele grave, urticária ou comichão, especialmente se generalizada, tonturas; desmaio ou colapso, batimentos cardíacos rápidos ou irregulares. Estes sintomas podem ser fatais e requerem tratamento imediato.
- Estenose e/ou obstrução intestinal (estreitamento e/ou bloqueio do intestino). Contacte o seu médico ou o serviço de urgência imediatamente se sentir sintomas como dor de barriga intensa, vómitos, cólicas, inchaço do abdómen ou à volta do seu estoma e prisão de ventre.
- Inflamação do pâncreas (pancreatite). Contacte o seu médico ou o serviço de urgência imediatamente se sentir dor intensa na parte superior do abdómen, náuseas, vómitos, dor que piora depois de comer e febre.
- Redução do fluxo de bílis da vesícula biliar e/ou inflamação da vesícula biliar (colecistite). Contacte o seu médico ou o serviço de urgência se tiver sintomas que incluam amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos, comichão, urina de cor escura e fezes de cor clara ou dor no lado superior direito ou no meio do abdómen.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Infeção ou inflamação dos ductos biliares (colangite). Contacte o seu médico ou o serviço de urgência se sentir febre e arrepios, dor no lado superior direito do abdómen, amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, urina escura e fezes pálidas ou cor de argila, náuseas ou vómitos, sensação de grande fraqueza ou indisposição.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Retenção de líquidos/sobrecarga de líquidos
- Vómitos
- Dor de barriga (abdominal)
- Inchaço (distensão abdominal)
- Enjoos (náuseas)

- Vermelhidão, dor ou inchaço no local da injeção
- Complicações do estoma (uma abertura artificial para eliminação de resíduos), dor no estoma, inchaço do estoma, vermelhidão e úlcera do estoma.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Pólipos (pequenos crescimentos anómalos) no intestino grosso (colorretais)
- Pólipos no estômago (gástricos)
- Prisão de ventre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Pólipos na primeira parte do intestino delgado (duodenais)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zeydovio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da caneta pré-cheia após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).
Não congelar. Manter afastado do elemento de arrefecimento.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se a solução não se apresentar límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Elimine a totalidade da caneta usada num recipiente para objetos cortantes.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zeydovio
A substância ativa é o glepaglutido (sob a forma de um sal de acetato). Cada caneta pré-cheia unidose contém 10 mg de glepaglutido (sob a forma de um sal de acetato) em 0,5 ml de solução.
Os outros componentes são: L-histidina, manitol, L-arginina, ácido acético e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Zeydovio e conteúdo da embalagem
Zeydovio é uma solução límpida e incolor.

Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml de solução numa seringa de vidro (vidro tipo I) com agulha de aço inoxidável de calibre 29, protetor de agulha rígido (polipropileno) e êmbolo de borracha (bromobutilo).

A seringa pré-cheia é montada numa caneta pré-cheia descartável feita de policarbonato (PC), polioximetileno (POM) e acrilonitrilo butadieno estireno (ABS).

Embalagem com 1 caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Zealand Pharma A/S
Sydmarken 11
2860 Søborg
Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Zeydovio 10 mg solução injetável em caneta pré-cheia
glepaglutido

Leia estas instruções antes de usar a caneta. Siga as instruções cuidadosamente durante a injeção.

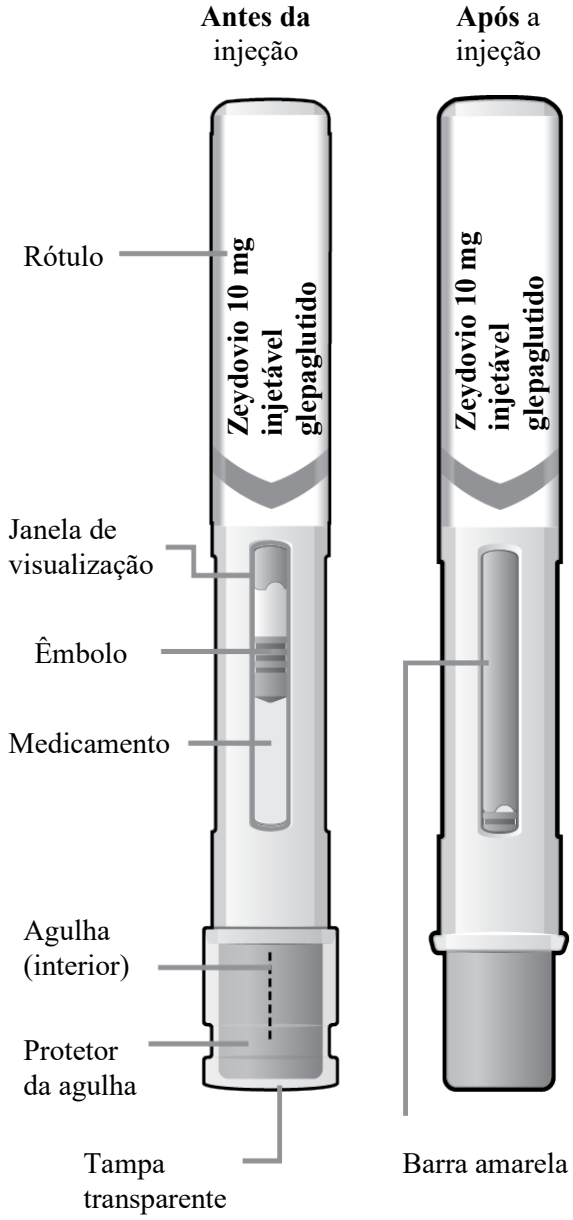
Cada caneta pré-cheia de Zeydovio contém 1 dose de 10 mg de glepaglutido e deve ser injetada sob a pele (injeção subcutânea).

A caneta é de utilização única e não pode ser reutilizada.

A caneta tem uma janela de visualização para inspecionar o medicamento e monitorizar o progresso da injeção.

Se sentir quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Componentes da caneta



Após a injeção, a barra amarela preencherá a janela de visualização. O protetor da agulha deslizará para baixo cobrindo a agulha e ficará travado.

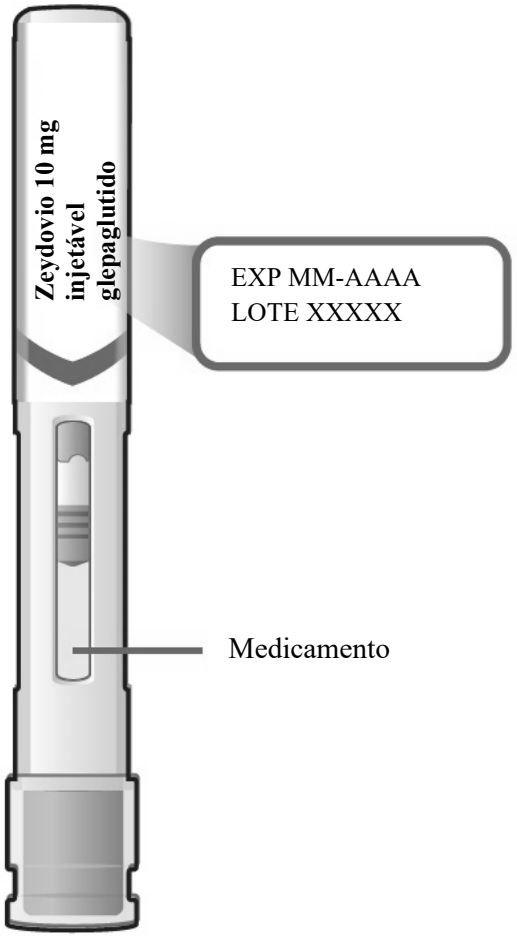
Informações importantes

- **Não** reutilize a caneta
- **Nunca partilhe** a caneta com outras pessoas
- **Não** utilize a caneta se:
  - a tampa transparente estiver em falta ou não estiver bem fixada
  - a caneta parecer danificada
  - o prazo de validade (EXP) (impresso no rótulo e na embalagem) tiver passado
- **Não** remova a tampa transparente até ao momento de dar a injeção

Armazenamento

Consulte a secção 5 do folheto informativo, "Como conservar Zeydovio".

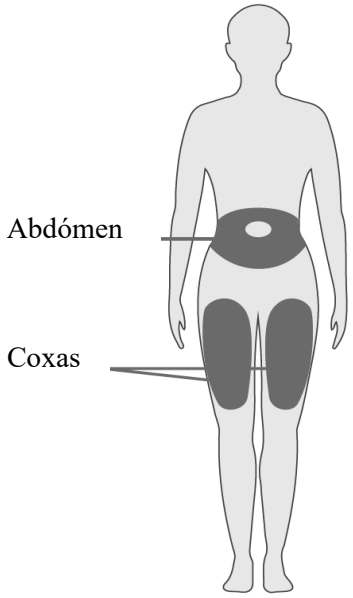
Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças.

Preparação da injeção	
1. Verifique a caneta Verifique a caneta para se certificar de que: ✓ O nome do medicamento está correto ✓ O medicamento tem um aspeto límpido e NÃO contém partículas (bolhas de ar são normais) ✓ O prazo de validade (EXP) NÃO passou ✓ Não há sinais de danos	

2. Selecione e limpe o local da injeção

a. Selecione um local de injeção nas coxas ou no abdómen (a pelo menos 5 cm do umbigo). Escolha um local diferente de onde administrou a injeção pela última vez.

Não injete em áreas onde a pele esteja sensível, magoada, vermelha, endurecida, com cicatrizes ou com estrias.
Não injete através da roupa.



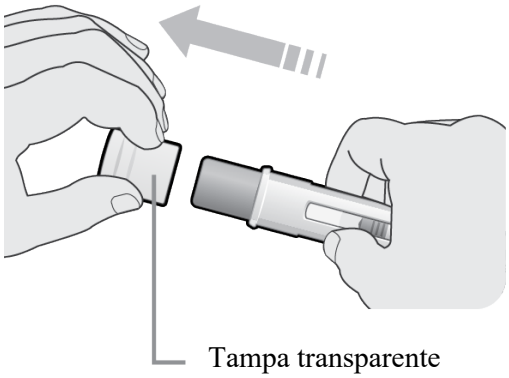
b. Remova as roupas que cobrem o local da injeção para expor a pele.

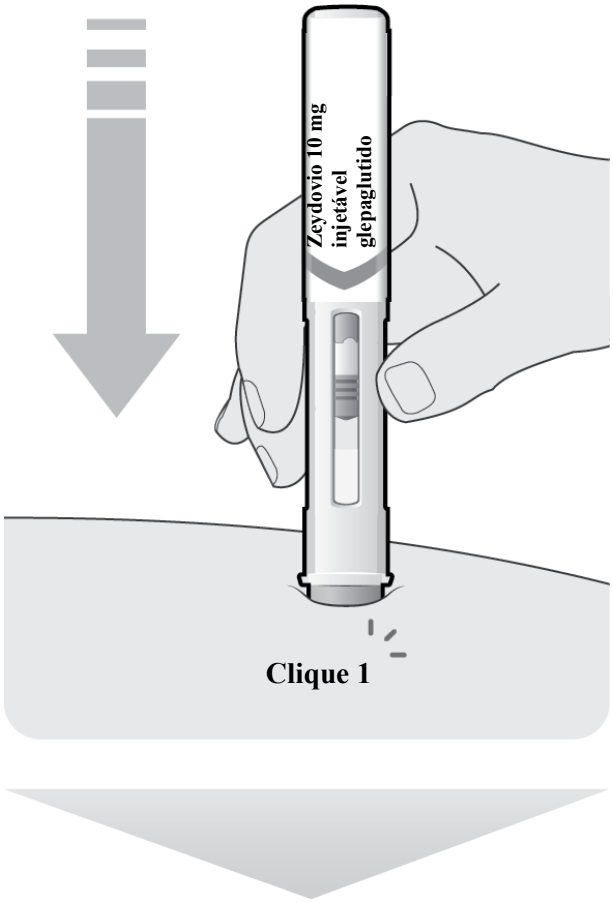
c. Limpe o local da injeção conforme indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

3. Remova a tampa transparente

Puxe a tampa transparente para fora da caneta. A tampa não deve ser recolocada depois de removida.

Para evitar picar-se na agulha, **não toque** no protetor da agulha.

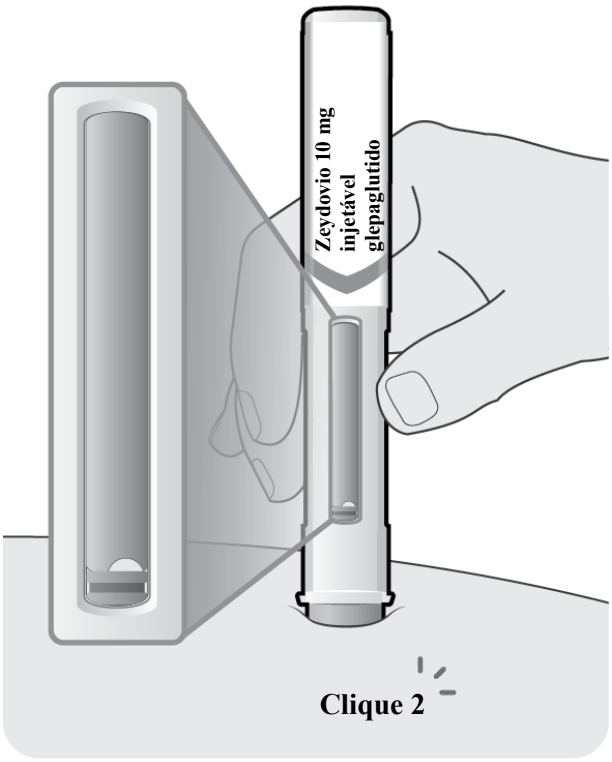


Administração da injeção	
4. Administre a injeção (demora 5 a 10 segundos) a. Empurre a caneta para baixo e segure-a contra a pele até que o protetor da agulha deixe de estar visível. Poderá ouvir um clique.	 **Clique 1**

b. Mantenha a caneta pressionada para baixo até a barra amarela preencher a janela de visualização. Verifique se a barra amarela parou de se mover.

Poderá ouvir um segundo clique.

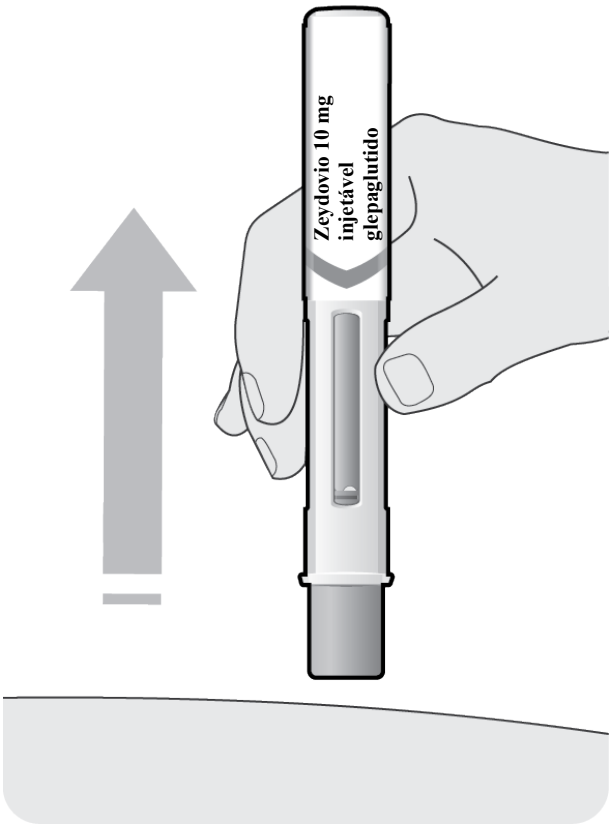
Não mova, gire nem altere o ângulo da caneta durante a injeção.



c. Levante lentamente a caneta para cima, afastando-a da pele. Depois de a levantar, o protetor da agulha deslizará para baixo cobrindo a agulha e ficará travado.

Não remova a caneta até que a dose completa seja administrada.

Não tente recolocar a tampa transparente.



Eliminação da caneta usada	
Outras informações Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente. Elimine a totalidade da caneta usada num recipiente para objetos cortantes.	