

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мусарсса 20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда стомашно-устойчива капсула съдържа октреотид ацетат, еквивалентен на 20 mg октреотид (octreotide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда (стомашно-устойчива капсула)

Бели, твърди желатинови капсули с ентросолвентно покритие, размер 0

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мусарсса е показан за поддържащо лечение при възрастни пациенти с акромегалия, при които има отговор на и поносимост към лечение с аналози на соматостатин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението може да започне във всеки момент след последната инжекция със соматостатинов аналог и преди да бъде приложена следващата инжекция. Инжекционният соматостатинов аналог трябва да се прекрати. Лечението трябва да започне с 40 mg дневно, прилагани като 20 mg два пъти дневно. По време на титрирането на дозата нивата на инсулиноподобния растежен фактор 1 (IGF-1) и признаците и симптомите на пациента трябва да се проследяват на всеки 2 седмици или по преценка на клинициста, въз основа на което трябва да се вземе решение за корекция на дозата. Дозата трябва да се повишава със стъпки от 20 mg дневно, за да се постигне адекватен контрол.

Дози от 60 mg дневно трябва да се прилагат като 40 mg сутрин и 20 mg вечер. Дози от 80 mg дневно трябва да се прилагат като 40 mg сутрин и 40 mg вечер.

Максималната препоръчителна доза е 80 mg дневно.

При пациенти, получаващи установена доза Мусарсса, трябва да се извършва периодично проследяване на IGF-1 и оценка на симптомите по преценка на клинициста.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с Мусарсса и преминаване към друг аналог на соматостатин, ако нивата на IGF-1 не се поддържат след лечение с максималната препоръчителна доза от 80 mg дневно или ако пациентът не понася лечението с Мусарсса.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза Мусарсса, дозата трябва да се приеме възможно най-скоро и поне 6 часа преди следващата планирана доза, в противен случай пропуснатата доза не трябва да се приема.

Специални популации

Старческа възраст

Няма данни за намалена поносимост или изисквания за промяна на дозата при пациенти в старческа възраст, лекувани с октреотид.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с клас А или В по Child-Pugh. Пациенти с клас С по Child-Pugh не са проучвани; препоръчва се внимателно проследяване на тези пациенти при започване на лечение с Мусарсса.

При пациенти с чернодробна цироза полуживотът на лекарствения продукт може да се удължи, което налага корекция на поддържащата доза.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане.

Има значително увеличение на експозицията на октреотид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD). Пациентите с ESRD трябва да започнат да приемат Мусарсса 20 mg дневно. Поддържащата доза трябва да се коригира въз основа на нивата на IGF-1, признаците и симптомите на пациента, както и поносимостта.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Мусарсса при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Капсулите Мусарсса трябва да се гълтат цели с чаша вода поне 1 час преди или най-малко 2 часа след хранене. За да се сведе до минимум вариабилността при отделните пациенти, се препоръчва рутинен прием на капсули Мусарсса, съобразен с храненето всеки ден (например Мусарсса трябва да се приема рутинно поне 1 час преди закуска и поне 2 часа след вечеря) (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обща информация

Тъй като туморите на хипофизата, секретират растещ хормон, понякога могат да нараснат, причинявайки сериозни усложнения (напр. дефекти в зрителното поле), е важно всички пациенти да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се появят признаци за нарастване на тумора, може да се препоръчат алтернативни процедури.

Терапевтичните ползи от намаляването на нивата на растещ хормон и нормализирането на концентрацията на IGF-1 при жени с акромегалия могат потенциално да възстановят фертилитета. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват адекватна контрацепция, ако е необходимо, по време на лечението с октреотид (вж. точка 4.6).

Функцията на щитовидната жлеза трябва да се проследява при пациенти, лекувани продължително с октреотид.

По време на лечението с октреотид трябва да се проследява чернодробната функция.

Събития, свързани със сърдечносъдовата система

Има съобщения за брадикардия и нодална аритмия (вж. точка 4.8). Може да се наложи корекция на дозата на лекарствени продукти като бета-блокери, блокери на калциевите канали или средства за контролиране на водния и електролитния баланс (вж. точка 4.5).

Събития, свързани с жлъчния мехур

Има съобщения за холелитиаза по време на лечение с октреотид, като тя може да бъде свързана с холецистит (вж. точка 4.8). Освен това са съобщавани случаи на холангит като усложнение на холелитиазата при пациенти, получаващи инжекции октреотид в постмаркетинговия период.

Препоръчва се ултразвуково изследване на жлъчния мехур през интервали от около 6 до 12 месеца по време на лечение с Мусарсса.

Глюкозен метаболизъм

Поради инхибиторното си действие върху растежния хормон, глюкагона и инсулина октреотид може да повлияе върху регулацията на глюкозата. Постпрандиалният глюкозен толеранс може да бъде нарушен. Както се съобщава при пациенти, лекувани с октреотид за подкожно приложение, в някои случаи може да бъде предизвикано състояние на персистираща хипергликемия в резултат на продължително приложение. Има съобщения и за хипогликемия.

Нуждите от инсулин на пациенти със захарен диабет тип I могат да намалеят поради приложението на октреотид. При хора без диабет и с диабет тип II с частично интактни инсулинови резерви приложението на октреотид може да доведе до повишаване на кръвната захар постпрандиално. Поради това се препоръчва проследяване на глюкозния толеранс и антидиабетно лечение.

Хранене

Октреотид може да промени усвояването на мазнините в храната при някои пациенти.

При някои пациенти, получаващи терапия с октреотид, са наблюдавани понижени нива на витамин B₁₂ и отклонения в резултатите от теста на Schilling. Препоръчва се проследяване на нивата на витамин B₁₂ по време на лечение с Мусарсса при пациенти с анамнеза за изчерпване на витамин B₁₂.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Мусарсса

Установено е, че съпътстващото приложение на Мусарсса с езомепразол намалява бионаличността на Мусарсса. Лекарствените продукти, които променят рН в горната част на стомашно-чревния тракт (напр. други инхибитори на протонната помпа, H₂-рецепторни антагонисти и антиациди), могат да променят абсорбцията на Мусарсса и да доведат до намаляване на бионаличността. Съпътстващото приложение на Мусарсса с инхибитори на протонната помпа, H₂-рецепторни антагонисти или антиациди може да изисква повишени дози Мусарсса.

Съпътстващото приложение на Мусарсса с метоклопрамид намалява $C_{\max}$ и AUC на октреотид средно съответно с около 5% и 11%. Мусарсса трябва да се титрира според указанията до клиничен/биохимичен ефект.

Съпътстващото приложение на Мусарсса с лоперамид намалява $C_{\max}$ и AUC на октреотид средно съответно с около 9% и 3%. Мусарсса трябва да се титрира според указанията до клиничен/биохимичен ефект.

Ефект на Мусарсса върху други лекарствени продукти

Включени са няколко механизма, като например инхибиране на цитохром P450 изoenзимите поради потискане на растежния хормон, забавено изпразване на стомаха или евентуално повишен пермеабилитет в някои случаи, което може да доведе до лекарствени взаимодействия. Поради това взаимодействията от типа лекарство-лекарство могат да бъдат различни при различните лекарствени продукти. В резултат на това други лекарствени продукти, които имат тесен терапевтичен индекс, трябва да се използват с повишено внимание и дозите да се коригират, ако е необходимо.

В клинично проучване е доказано, че помощните вещества във формулата, които временно увеличават пермеабилитета (TPE®), повишават чревната абсорбция на октреотид чрез парацелуларен транспорт, като се използва тестът за съотношението на лактулоза към манитол (вж. точка 5.1). Не са провеждани проучвания за взаимодействия с други активни вещества, които се транспортират по парацелуларен път (напр. алендронат или дезмопресин).

При съпътстващо лечение с Мусарсса може да се наложи корекция на дозата при лекарствени продукти като бета-блокери, блокери на калциевите канали или средства за контролиране на водния и електролитния баланс (вж. точка 4.4).

Съпътстващото приложение на хидрохлоротиазид (HCTZ) и Мусарсса води до 9% понижение на $C_{\max}$ и 19% понижение на AUC₍₀₋₅₎ на HCTZ. Може да се наложи корекция на дозата на HCTZ.

При съпътстващо лечение с Мусарсса може да се наложи корекция на дозата на инсулин и антидиабетни лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Съпътстващото приложение на метформин и Мусарсса не води до значителни промени в ранната експозиция на метформин.

Установено е, че октреотид намалява чревната абсорбция на циклоспорин (71% намаление на $C_{\max}$ и 63% намаление на AUC_(inf)). Може да се наложи корекция на дозата на циклоспорин.

Установено е, че инжекциите октреотид забавят чревната абсорбция на циметидин. Може да се наложи корекция на дозата циметидин.

Съпътстващото приложение на инжекции октреотид и бромокриптин повишава бионаличността на бромокриптин. Може да се наложат корекции на дозата на бромокриптин.

Съпътстващото приложение на лизиноприл и Мусарсса повишава бионаличността на лизиноприл (50% увеличение на $C_{\max}$ и 40% увеличение на AUC₍₀₋₁₂₎). Може да се наложи корекция на дозата на лизиноприл при съпътстващо лечение с Мусарсса.

Установено е, че съпътстващото приложение на дигоксин и Мусарсса намалява скоростта на абсорбция на дигоксин.

Съпътстващото приложение на левоноргестрел и Мусарсса намалява бионаличността на левоноргестрел (38% намаление на $C_{\max}$ и 24% намаление на $AUC_{(0-5)}$), което може да намали ефективността на пероралните контрацептиви, съдържащи прогестогени (вж. точка 4.6).

Съпътстващото приложение на варфарин и Мусарсса не води до значителни промени в ранната експозиция на варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват адекватна контрацепция, ако е необходимо, по време на лечението с октреотид (вж. точка 4.4).

Съпътстващото приложение на Мусарсса с левоноргестрел намалява бионаличността на левоноргестрел (вж. точка 4.5). Намалената бионаличност може потенциално да намали ефективността на пероралните контрацептиви, съдържащи прогестогени. Жените трябва да бъдат съветвани да използват алтернативен нехормонален метод на контрацепция или допълнителен метод, когато Мусарсса се използва с перорални контрацептиви.

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на октреотид при бременни жени, като в приблизително една трета от случаите изходът от бременността е неизвестен. По-голямата част от съобщенията са получени след постмаркетингова употреба на октреотид и повече от 50% от случаите на бременност с експозиция са съобщени при пациенти с акромегалия. Повечето жени имат експозиция на октреотид през първия триместър на бременността при дози, вариращи от 100-1 200 микрограма/ден октреотид подкожно или 10-40 mg/месец дългодействащ октреотид. Вродени аномалии се съобщават при около 4% от случаите на бременност, за които изходът е известен. При тези случаи не се подозира причинно-следствена връзка с октреотид.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Мусарсса по време на бременност (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали октреотид се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на октреотид в млякото. Не може да се изключи риск за новородените. Мусарсса не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Не е известно дали октреотид има ефект върху фертилитета при хора. Установено е късно спускане на тестисите при мъжко потомство на женски, третирани по време на бременността и кърменето. Октреотид обаче не уврежда фертилитета при мъжки и женски плъхове при дози до 1 mg/kg телесно тегло на ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мусарсса не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини, ако получат замаяност, астения/умора или главоболие по време на лечението с Мусарсса.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, съобщавани по време на лечението с Мусарсса, са предимно леки до умерени стомашно-чревни нарушения, като най-често се съобщава за коремна болка, диария и гадене. Известно е, че общата честота на стомашно-чревните нежелани реакции намалява с времето при продължително лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за нежеланите лекарствени реакции (НЛР), изброени по-долу, са натрупани от клинични проучвания и постмаркетинговият опит, свързан с безопасността на октреотид.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органи класове съгласно следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Постмаркетингов опит, свързан с безопасността (с неизвестна честота)
Инфекции и инфестации			Дивертикулит, гастроентерит, вирусен гастроентерит, орален херпес	
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Хемангиом на черния дроб	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения	Тромбоцитопения*
Нарушения на имунната система				Анафилаксия*, алергия/реакции на свръхчувствителност*
Нарушения на ендокринната система		Хипотиреоидизъм*, нарушение на щитовидната жлеза (напр. понижен тиреостимулиращ хормон, понижен общ Т4 и понижен несвързан Т4)*		

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Постмаркетингов опит, свързан с безопасността (с неизвестна честота)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия**	Хипогликемия**, отклонения в стойностите на глюкозата на гладно**, анорексия*	Намален апетит, захарен диабет, хипертриглицеридемия, дехидратация*	
Психични нарушения			Възбуда, тревожност, депресия, дезориентация, слухови халюцинации, зрителни халюцинации, безсъние, променено настроение, рязка смяна на настроението	
Нарушения на нервната система	Главоболие**	Замаяност	Усещане за парене, синдром на карпалния тунел, нарушение на вниманието, дисгеузия, хипестезия, нарушение на паметта, парестезия, пресинкоп, синусово главоболие, сънливост, тремор	
Нарушения на очите			Увеличено сълзене	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Сърдечни нарушения		Брадикардия**	Нодална аритмия, тахикардия*	Сърдечни нарушения, аритмии*
Съдови нарушения			Зачервяване, хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея*	Нарушение на носната лигавица, дразнене на гърлото	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Постмаркетингов опит, свързан с безопасността (с неизвестна честота)
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, диария, гадене, констипация**, флатуленция**	Диспепсия, повръщане, подуване на корема*, стеаторея*, меки изпражнения**, промяна в цвета на изпражнения**, коремен дискомфорт, раздуване на корема, гастрит, гастроезофагеална рефлуксна болест	Остър панкреатит, промяна в ритъма на дефекация, сухота в устата, фекална инконтиненция, увеличен обем на изпражненията, честа дефекация, стомашно-чревно нарушение, нарушение на стомашно-чревния мотилитет, хемороидален кръвоизлив, одинофагия, езофагеална ахалазия, уголемяване на паротидната жлеза, ректален тенезъм	
Хепатобилиарни нарушения	Холелитиаза**	Холецистит**, жлъчна утайка*, хипербилрубинемия*	Запушване на жлъчните пътища, жълтеница, постхолецистектомичен синдром, жлъчни колики, нарушение на жлъчния мехур, чернодробна стеатоза	Остър хепатит без холестаза*, холестатичен хепатит*, холестаза*, холестатична жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж**, обрив**, алопеция*	Алергичен дерматит, хиперхидроза, хипертрихоза	Уртикария*

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Постмаркетингов опит, свързан с безопасността (с неизвестна честота)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия	Болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, болка в слабините, подуване на ставите, мускулни спазми, мускулно-скелетен дискомфорт, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в крайниците, подуване на меките тъкани	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение ¹		Астения, умора, периферен оток	Неестествено усещане, усещане за промяна на телесната температура, неразположение, болка, чувствителност, жажда	
Изследвания		Повишени чернодробни функционални показатели	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишен креатинин в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена урея в кръвта, сърдечен шум, неправилен сърдечен ритъм, повишен инсулиноподобен растежен фактор, повишена липаза, повишен тироксин, намалено тегло, повишено тегло	Повишен растежен хормон в кръвта

* Тези нежелани реакции не са наблюдавани при Мусарсса. Тяхната честота е установена на базата на данни за инжекционен октреотид.

** Много чести или чести нежелани реакции, съобщавани по-често за инжекционен октреотид спрямо Мусарсса

¹ Реакциите на мястото на инжектиране са съобщени като много чести НЛР за инжекционен октреотид. Тъй като Мусарсса е само за перорално приложение, тази НЛР не е включена в таблицата

² При инжекционен октреотид повишени нива на трансаминази са съобщени като чести НЛР, а повишени нива на алкална фосфатаза и нива на гама глутамил трансфераза са съобщени през постмаркетинговия период (с неизвестна честота)

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с жлъчния мехур

Доказано е, че аналозите на соматостатин инхибират контрактилитета на жлъчния мехур и намаляват жлъчната секреция, което може да доведе до аномалии на жлъчния мехур или утайка. Ако се появят камъни в жлъчката, те обикновено са безсимптомни; симптоматичните камъни трябва да се лекуват чрез терапия за разтваряне с жлъчни киселини или чрез операция.

Сърдечни нарушения

Брадикардия е нежелана реакция при аналозите на соматостатин. Промените в ЕКГ, наблюдавани при октреотид, включват удължаване на QT интервала, изместване на оста, ранна реполяризация, ниско напрежение, R/S преход, ранна прогресия на R вълната и неспецифични промени на ST-T вълната. Връзката на тези събития с октреотид не е установена, тъй като много от тези пациенти имат съпътстващи сърдечни заболявания (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщава се за ограничен брой случаи на инцидентно предозиране на инжекции октреотид при възрастни и деца. При възрастни дозите варират от 2 400 до 6 000 микрограма/ден, приложени чрез продължителна инфузия (100-250 микрограма/час) или подкожно (1 500 микрограма три пъти дневно). Съобщените нежелани реакции са аритмия, хипотония, сърдечен арест, мозъчна хипоксия, панкреатит, чернодробна стеатоза, диария, слабост, летаргия, загуба на тегло, хепатомегалия и лактатна ацидоза.

При деца дозите варират от 50 до 3 000 микрограма/ден, приложени чрез непрекъсната инфузия (2,1-500 микрограма/час) или подкожно (50-100 микрограма). Единствената съобщена нежелана реакция е лека хипергликемия.

Не са съобщени неочаквани нежелани реакции при пациенти с рак, получаващи подкожно октреотид в дози от 3 000 до 30 000 микрограма/ден, разделени на отделни дози.

Лечението при предозиране е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на хипофизата и хипоталамуса и аналози, соматостатин и аналози, АТС код: H01CB02

Механизъм на действие

Октреотид е синтетично октапептидно производно на естествения соматостатин със сходни фармакологични ефекти, но със значително удължена продължителност на действие. Той инхибира патологично повишената секреция на растежния хормон и на пептиди и серотонин, произведени в ендокринната система на стомаха, червата и панкреаса.

При животни октреотид е по-мощен инхибитор на освобождаването на растежен хормон, глюкагон и инсулин, отколкото соматостатин, с по-голяма селективност за супресия на растежния хормон и глюкагон.

При здрави индивиди е доказано, че октреотид инхибира:

- освобождаването на растежен хормон, стимулирано от аргинин, индуцираната от упражнения и инсулин хипогликемия,
- постпрандиалното освобождаване на инсулин, глюкагон, гастрин, други пептиди на ендокринната система на стомаха, червата и панкреаса и стимулираното от аргинин освобождаване на инсулин и глюкагон,
- стимулираното от тиреотропин-освобождаващ хормон (TRH) освобождаване на тиреоид-стимулиращ хормон (TSH).

За разлика от соматостатин октреотид инхибира секрецията на растежен хормон с предимство пред инсулин и приложението му не е последвано от обратна хиперсекреция на хормони (т.е. растежен хормон при пациенти с акромегалия).

Фармакодинамични ефекти

В проучване с единична доза, проведено при здрави доброволци, се наблюдава инхибиране на растежния хормон при всички пациенти, получаващи Мусарсса, в сравнение с техните нива на растежен хормон преди Мусарсса.

В проучване, планирано да оцени продължителността на индуцираното от Мусарсса повишение на чревния пермеабилитет, се наблюдава повишаване на парацелуларния пермеабилитет 2 часа след прилагане на Мусарсса и връщане към изходното ниво до 5,5 часа след прилагане на Мусарсса. Пермеабилитет, предизвикан от Мусарсса, е напълно обратим в рамките на този период от време.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Мусарсса при пациенти с акромегалия са установени в 3 клинични проучвания фаза 3: 9-месечно, рандомизирано, отворено, контролирано с активно вещество проучване, предшествано от 6-месечна въвеждаща фаза (ООС-АСМ- 302); 9-месечно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (ООС-АСМ-303); и 7-месечно, отворено, контролирано на изходно ниво проучване (СН-АСМ-01). Всичките 3 проучвания са проучвания за преминаване от друго лекарство при пациенти с акромегалия, които са се повлияли от лечение с инжекционни аналози на соматостатин. Всичките 3 проучвания включват незадължителна фаза на отворено продължение. Във всичките 3 проучвания началната доза Мусарсса е 40 mg (20 mg сутрин и 20 mg вечер). Увеличаване на дозата Мусарсса е позволено по време на титрирането на дозата до 60 mg (40 mg сутрин и 20 mg вечер) и до максимална доза 80 mg дневно (40 mg сутрин и 40 mg вечер), докато пациентите не

постигнат подходящ контрол въз основа на биохимичните резултати и/или клинична преценка. След това пациентите поддържат таргетната доза до края на лечението.

Проучване OOC-ACM-302

В контролираното с активно вещество проучване (OOC-ACM-302) 146 пациенти започват лечение с въвеждане на Мусарсса в рамките на рутинния интервал на прилагане след последната инжекция на аналог на соматостатин. Средният изходен IGF-1 е 0,9 пъти над горната граница на нормата (ULN). 116 пациенти (79,5%) завършват 6-месечната фаза на въвеждане; 30 пациенти (20,5%) преустановяват лечението. Най-честите причини за преустановяване по време на фазата на въвеждане са неуспех на лечението (5,5%) и нежелани събития (9,6%; предимно леки до умерени стомашно-чревни събития).

От 146 включени пациенти 92 пациенти (63,0%) завършват фазата на въвеждане и постигат биохимичен контрол (определен като $IGF-1 \leq 1,3$ пъти ULN и $GH < 2,5$ ng/ml). Тези пациенти са рандомизирани да продължат лечението с Мусарсса или да се върнат към предишното си лечение с инжекционни аналози на соматостатин.

Първичната крайна точка за ефикасност на проучването OOC-ACM-302 е дялът на пациентите, които постигат биохимичен контрол през цялата 9-месечна фаза на рандомизирано контролирано лечение (RCT). Счита се, че пациентът е постигнал биохимичен контрол, ако претеглената по време средна стойност на IGF-1 от всички оценки на IGF-1 по време на RCT фазата е $< 1,3$ пъти ULN.

90,9% от пациентите, лекувани с Мусарсса, спрямо 100% от пациентите, лекувани с инжекционни аналози на соматостатин, постигат биохимичен контрол по време на RCT фазата. Първичната крайна точка отговаря на предварително зададения критерий за не по-малка ефикасност от -20% (вж. таблица 2).

Таблица 2: Резултати за първичната крайна точка на проучване OOC-ACM-302

	Мусарсса (N = 55)	Инжекционни аналози на соматостатин (N = 37)
Първичен анализ		
Постигнали биохимичен контрол ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Коригирана разлика за дял ²	-9,1	
95% ДИ	(-19,9, 0,5)	

¹ Определен като претеглена по време средна стойност на IGF-1 от всички оценки на IGF-1 по време на RCT фазата $< 1,3$ пъти ULN

² Коригираната разлика и ДИ са получени с помощта на стратифицирания M&N метод ДИ = доверителен интервал; IGF-1 = инсулиноподобен растежен фактор 1; M&N = Miettinen & Nurminen; RCT = рандомизирано контролирано лечение; ULN = горна граница на нормата

Таблица 3 включва данни за активни симптоми на акромегалия, съобщени по време на фазите на въвеждане и RCT на проучване OOC-ACM-302.

Таблица 3: Дял на пациентите с активни симптоми на акромегалия от пациентите, включени във фазата на рандомизирано контролирано лечение на проучване ООС-АСМ-302

Симптом	Фаза на въвеждане		Фаза на RCT	
	Въвеждане на изходно ниво на инжекционни аналози на соматостатин % (N = 92)	Край на периода на въвеждане Мусарсса % (N = 92)	Край на RCT Инжекционни аналози на соматостатин % (N = 37)	Край на RCT Мусарсса % (N = 55)
Болка в ставите	71	62	70	60
Подуване на крайниците	47	33	41	42
Изпотяване	50	42	54	38
Умора	75	64	65	64
Главоболіе	50	48	43	53

RCT = рандомизирано контролирано лечение

Проучване ООС-АСМ-303

В плацебо-контролираното проучване ООС-АСМ-303 са включени 56 пациенти. Средният IGF-1 на изходно ниво е 0,8 пъти ULN. Първичната крайна точка за ефикасност е делът, коригиран спрямо дозата соматостатин, от пациентите, които поддържат биохимичния си отговор, определен, подобно на критериите за включване, като ниво на IGF-1, по-ниско или равно на ULN в края на 9-месечното лечение. 58,2% от пациентите, лекувани с Мусарсса, спрямо 19,4% от пациентите, лекувани с плацебо, поддържаха своя биохимичен отговор ($p = 0,0079$; вж. таблица 4).

Таблица 4: Резултати за първичната крайна точка на проучване ООС-АСМ-303

	Мусарсса (N = 28)	Плацебо (N = 28)
Поддържан биохимичен отговор ¹ , коригирано за дял ²	58,16	19,42
Коригирана разлика за дял ²	38,74	
95% ДИ	(10,68, 59,90)	
p-стойност	0,0079	

¹ Определена като среден IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN след 9 месеца лечение. Ранното преустановяване на лечението се счита за липса на отговор.

² Коригирано за група на лечение, доза на SRL на изходно ниво и IGF-1 на изходното ниво. ДИ = доверителен интервал; IGF-1 = инсулиноподобен растежен фактор 1; SRL = лиганд на соматостатиновия рецептор; ULN = горна граница на нормата

Проучване СН-АСМ-01

В контролираното на изходно ниво проучване СН-АСМ-01 са включени 151 пациенти. Средният IGF-1 на изходно ниво е 0,9 пъти ULN. Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациентите с отговор в края на 7-месечната основна фаза на лечение. Отговорът е определен, подобно на критериите за включване, като нива на IGF-1, по-малко от 1,3 пъти ULN, и нива на растежен хормон, по-малко от 2,5 ng/ml. Като цяло 64,9% от пациентите имат отговор в края на основната фаза на лечение (вж. таблица 5).

Таблица 5: Резултати за първичната крайна точка на проучване CH-ACM-01

	Мусарсса (N = 151)
Пациенти с отговор на лечението ¹ , n (%)	98 (64,9)
Точен 95% ДИ за % ²	(58,4, 74,2)

¹ Определен като IGF-1 < 1,3 пъти ULN (коригиран спрямо възрастта и пола) и 2-часова интегрирана концентрация на растежен хормон < 2,5 ng/ml след 7-месечно лечение (LOCF анализ)

² Получен по метода на Clopper-Pearson (Exact)

ДИ = доверителен интервал; GH = хормон на растежа; IGF-1 = инсулиноподобен растежен фактор 1; LOCF = последно наблюдение, пренесено напред; ULN = горна граница на нормата

Индивидуалните скорове за симптомите подуване на крайниците и болка в ставите показват статистически значимо подобрение в края на основния период на лечение, докато се прилага Мусарсса, в сравнение с изходното ниво, докато се прилагат инжекционни аналози на соматостатин (съответно $p = 0,0165$ и $p = 0,0382$).

Педиатрична популация

Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално приложеният октреотид се абсорбира в червата по парацелуларен път. Помощните вещества във формулата на подобрителя на преходния пермеабилитет (TPE®) улесняват абсорбцията на октреотид. В клинично проучване беше показано, че TPE помощните вещества повишават чревната абсорбция по парацелуларен път, като се използва тестът за съотношението на лактулоза към манитол (вж. точка 4.5). Доказано е, че повишеният пермеабилитет е преходен и обратим (вж. точка 5.1).

При здрави индивиди системната експозиция, измерена чрез AUC, на единична перорална доза Мусарсса (20 mg октреотид ацетат) е 95% до 100% от тази на единична доза подкожен октреотид ацетат (0,1 mg октреотид ацетат), което показва сравнима експозиция. Пиковата концентрация на октреотид (C_{max}) е с 22%-33% по-ниска след перорално приложение в сравнение с подкожното приложение. Времето на абсорбция е по-дълго след перорално приложение, отколкото след подкожно приложение; пиковите концентрации се достигат средно 1,67 - 2,5 часа след перорално приложение и 0,5 часа след подкожно приложение.

След прилагане на единична доза Мусарсса системната експозиция на октреотид при здрави индивиди се повишава пропорционално на дозата за дози между 3 и 40 mg. При пациенти с акромегалия има дозозависимо повишаване на средните плазмени концентрации на октреотид след продължително приложение на Мусарсса 40 mg (20 mg два пъти дневно), 60 mg (40 mg сутрин/20 mg вечер) и 80 mg (40 mg два пъти дневно).

Ефект на храната върху пероралната абсорбция

В проучвания със здрави доброволци прилагането на Мусарсса 20 mg с храна води до приблизително 90% намаление на степента на абсорбция. Основно хранене с високо съдържание на мазнини 1 час преди или 2 часа след дозата, значително намалява абсорбцията на Мусарсса (вж. точка 4.2).

Във всички проучвания фаза 3 Мусарсса капсули са приемани най-малко 1 час преди или най-малко 2 часа след каквато и да е храна.

Разпределение

След подкожно инжектиране обемът на разпределение е 0,27 l/kg, а общият телесен клирънс е 160 ml/min. Свързването с плазмените протеини е 65%. Количеството октреотид, който се свързва с кръвните клетки, е незначително.

Елиминиране

Елиминационният полуживот след подкожно приложение е 100 минути. По-голямата част от пептида се елиминира чрез изпращенията, докато приблизително 32% се екскретират непроменени в урината.

Полуживотът след единично перорално приложение на Mucapssa е подобен на този при подкожно приложение (съответно 2,66 часа и 2,27 часа).

При пациенти с акромегалия елиминирането след продължително прилагане е малко по-бавно от това, наблюдавано при здрави доброволци, със средни стойности на полуживот в стационарно състояние, вариращи от 3,2 до 4,5 часа при различните дози (20 mg, 40 mg, 60 mg и 80 mg). Елиминирането завършва приблизително 48 часа след последната доза при пациенти, постигнали стационарни плазмени нива.

Специална популация пациенти

Пациенти с бъбречно увреждане

Експозицията при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] 15–29 ml/min/1,73 m²) не се различава съществено от тази при съответстващи здрави контроли. При пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD), които се нуждаят от диализа, има с по-високи средни плазмени концентрации от тези при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, с по-високи средни стойности на пикова плазмена концентрация, експозиция (AUC) и полуживот, в съответствие с ефекта на бъбречното увреждане върху експозицията на октреотид (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Капацитетът на елиминиране може да бъде намален при пациенти с чернодробна цироза, но не и при пациенти с чернодробна стеатоза.

Фармакокинетиката на октреотид след приложение на 10 mg или 20 mg Mucapssa при пациенти със стабилна цироза и портална хипертония (клас А или В по Child Pugh) е сравнима с фармакокинетиката при здрави доброволци (вж. точка 4.2). Не се изисква корекция на дозата при пациенти с клас А или В по Child Pugh.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност на октреотид ацетат при животни не разкриват конкретни опасения, свързани с безопасността, при хора.

Репродуктивните проучвания на октреотид ацетат при животни не показват данни за тератогенни, ембрио/фетални или други репродуктивни ефекти, дължащи се на октреотид при парентерални дози до 1 mg/kg/ден. Забелязано е известно забавяне на физиологичния растеж при потомството на плъхове, което е преходно и се дължи на инхибиране на растежния хормон, предизвикано от прекомерна фармакодинамична активност (вж. точка 4.6).

Не са провеждани конкретни проучвания при ювенилни плъхове. При проучванията за пренатално и постнатално развитие се наблюдава намален растеж и съзряване при потомството от първо поколение (F1) на майки, на които е даван октреотид по време на цялата бременност и периода на лактация. Наблюдава се забавено спускане на тестисите при мъжките малки от

поколение F1, но фертилитетът на засегнатите мъжки малки от F1 остава нормален. Поради това гореспоменатите наблюдения са преходни и се считат за следствие от инхибирането на растежния хормон.

Канцерогенност/хронична токсичност

При плъхове, получаващи октреотид ацетат при дневни подкожни дози до 1,25 mg/kg телесно тегло, са наблюдавани фибросаркоми, предимно при мъжките, на мястото на подкожно инжектиране, след 52, 104 и 113/116 седмици. Локални тумори се появяват и при контролните плъхове, но развитието на тези тумори се приписва на фиброплазия, причинена от продължителни дразнещи ефекти на местата на инжектиране, подсилени от киселия носител – млечна киселина/манитол. Тази неспецифична тъканна реакция изглежда характерна за плъховете. Неопластични лезии не са наблюдавани нито при мишки, получаващи подкожни инжекции октреотид при дози до 2 mg/kg веднъж дневно в продължение на 98 седмици, нито при кучета, лекувани с подкожни дози октреотид веднъж дневно в продължение на 52 седмици, или при дългоопашати макаци, третиран перорално с 20 mg/ден октреотид (като капсули октреотид) в продължение на 9 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон
Натриев каприлат
Магнезиев хлорид
Полисорбат 80
Глицеролов монокаприлат
Глицеролов трикарпилат
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Съполимер на метакрилова киселина-етил акрилат (1:1)
Талк
Триетилцитрат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев хидрогенкарбонат
Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C– 8 °C). Да не се замразява.

Мусарpsa може да се съхранява извън хладилник до 1 месец при температура не по-висока от 25 °C, след което лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуоретилен [PCTFE]/полиетилен [PE]/поливинилхлорид [PVC]-алуминий.

Опаковка по 28 стомашно-устойчиви твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да изваждат внимателно капсулите от блистера. Пациентите трябва да натиснат леко единия от двата края на капсулата; да не се натиска средната част на капсулата, тъй като това може да я повреди. Ако дадена капсула е напукана или счупена, пациентите трябва да бъдат посъветвани да я изхвърлят и да извадят нова капсула.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1690/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мусарсса 20 mg твърди стомашно-устойчиви капсули
октреотид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа октреотид ацетат, еквивалентен на 20 mg октреотид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

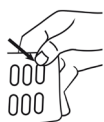
твърди стомашно-устойчиви капсули
28 твърди стомашно-устойчиви капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИНА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Как да изваждате капсулата:



Натиснете ЛЕКО единия от двата края на капсулата.



НЕ натискайте капсулата в средата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

По време на употреба Мусарсса може да се съхранява при температура не повече от 25 °C до 1 месец.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1690/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Мусарсса

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мусарсса 20 mg стомашно-устойчиви капсули
октреотид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Мусарсса 20 mg стомашно-устойчиви твърди капсули октреотид (octreotide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Мусарсса и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мусарсса
3. Как да приемате Мусарсса
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Мусарсса
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Мусарсса и за какво се използва

Мусарсса съдържа активното вещество октреотид. Октреотидът е синтетична форма на соматостатин, естествено вещество, което контролира освобождаването на човешки растежен хормон. Октреотид действа по същия начин като соматостатин, но действието му е по-дълго, поради което не е необходимо да се приема толкова често.

Мусарсса се използва за поддържащо лечение при възрастни с акромегалия, заболяване, при което организмът произвежда твърде много растежен хормон. Използва се при пациенти, при които вече е доказана ползата от лекарства като соматостатин.

Обикновено растежният хормон регулира растежа на тъканите, органите и костите. При акромегалия повишеното производство на растежен хормон (обикновено от нераков тумор на хипофизната жлеза) води до уголемяване на костите и определени тъкани и симптоми като главоболие, прекомерно изпотяване, изтръпване на ръцете и краката, умора и болки в ставите. Лечението с Мусарсса може да спомогне за облекчаване на симптомите.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мусарсса

Не приемайте Мусарсса

- ако сте алергични към октреотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Мусарсса или по време на лечение, ако имате:

- **проблеми със сърцето или кръвообращението**, тъй като лекарството може да повлияе на сърдечната честота и да наруши правилния сърдечен ритъм.
- **проблеми с жлъчния мехур**. Октреотид може да причини образуването на камъни в жлъчката и Вашият лекар ще препоръча ултразвуков преглед, за да провери това, обикновено на всеки 6 до 12 месеца, докато се лекувате с това лекарство.

- **диабет**, тъй като Мусарсса може да повлияе на кръвната Ви захар. При продължителна употреба може да възникне постоянно повишение на нивата на кръвната захар. Съобщава се и за ниски нива на кръвната захар. Поради това Вашият лекар може да препоръча проследяване на нивата на кръвната захар и лечение на диабет. Ако имате диабет тип I и се лекувате с инсулин, може да се наложи дозите Ви да бъдат намалени по време на лечението с Мусарсса.
- някога сте имали **липса на витамин В₁₂**. Ако сте имали анамнеза за липса на витамин В₁₂, Вашият лекар може да пожелае периодично да проверява нивото на витамин В₁₂ по време на лечението с Мусарсса, тъй като това лекарство може да намали нивата на витамин В₁₂ в кръвта.

Наблюдение по време на лечение

Туморите на хипофизната жлеза, които произвеждат прекомерно количество растежен хормон и водят до акромегалия, понякога се разрастват и причиняват сериозни усложнения като проблеми със зрението. От съществено значение е да бъдете наблюдавани за туморен растеж, докато приемате Мусарсса. Ако се появят доказателства за разрастване на тумора, Вашият лекар може да предпише различно лечение.

Вашият лекар редовно ще проверява чернодробната Ви функция по време на лечението и също така ще проверява функцията на щитовидната Ви жлеза, когато лечението с Мусарсса е продължително.

Деца и юноши

Мусарсса не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като не е известно дали е безопасен или ефективен в тази възрастова група.

Други лекарства и Мусарсса

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате следните лекарства, тъй като те може да променят начина на действие на Мусарсса:

- лекарства, които контролират или намаляват стомашната киселина
- метоклопрамид: лекарство за лечение на гадене и повръщане
- лоперамид: лекарство за лечение на диария

Също така, трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, които могат да бъдат повлияни, когато се използват с Мусарсса. Ако приемате тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да коригира дозите им:

- лекарства, наречени бета-блокери, използвани за лечение на високо кръвно налягане, сърдечни заболявания или други заболявания
- лекарства, наречени блокери на калциевите канали, използвани за лечение на високо кръвно налягане или сърдечни заболявания
- хидрохлоротиазид: лекарство за лечение на високо кръвно налягане и отоци, причинени от задържане на течности
- хинидин: лекарство за лечение на нередовен сърдечен ритъм
- лизиноприл: лекарство за лечение на високо кръвно налягане и други сърдечни и определени бъбречни заболявания
- дигоксин: лекарство за лечение на сърдечна слабост и неправилен сърдечен ритъм
- лекарства за лечение на нарушен воден и електролитен баланс
- инсулин или други лекарства за лечение на диабет
- циклоспорин: лекарство за потискане на отхвърлянето на трансплантат, лечение на тежки кожни заболявания, тежко възпаление на очите и ставите
- бромокриптин: лекарство за лечение на болест на Паркинсон и други заболявания (напр. тумори на хипофизата) и за подпомагане на отбиването на кърмачето

- перорални контрацептиви, като например противозачатъчни хапчета: лекарство за предотвратяване на бременност или за лечение на интензивно менструално кървене Мусарсса може да намали ефективността на пероралните хормонални контрацептиви, съдържащи прогестогени.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Избягвайте приема на Мусарсса по време на бременност и кърмене. Това е предпазна мярка, тъй като има ограничена информация за употребата на Мусарсса по време на бременност и кърмене.

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Мусарсса. Обсъдете подходящите методи с Вашия лекар, тъй като Мусарсса може да намали ефективността на пероралните контрацептиви, съдържащи прогестогени. Ако използвате такива контрацептиви, Ви препоръчваме да използвате други нехормонални методи за контрацепция или да добавите резервен метод, докато приемате Мусарсса.

Шофиране и работа с машини

Мусарсса не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това избягвайте да шофирате или работите с машини, ако способността Ви да реагирате е намалена поради нежелани реакции като замаяност, слабост/умора или главоболие.

Мусарсса съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Мусарсса

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната начална **доза е 1 капсула два пъти дневно.**

Лекарят постепенно ще повишава дозата със стъпки от 1 капсула дневно, за да контролира заболяването Ви, до **максималната** препоръчителна дневна доза от **4 капсули**. Вашият лекар ще проверява Вашите симптоми и нивата на едно вещество, наречено инсулиноподобен растежен фактор, на всеки 2 седмици или след всяко повишение на дозата, за да провери как организъмът Ви реагира на новата доза и да намери правилната доза за Вас.

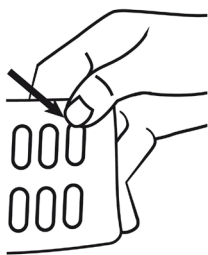
Вашият лекар ще проверява симптомите Ви по-рядко, след като започнете да приемате редовна дневна доза. По време на тези проверки Вашият лекар ще се увери, че лекарството продължава да Ви действа добре.

Начин на приемане

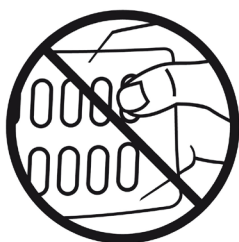
Винаги приемайте това лекарство според указанията на Вашия лекар. Гълтайте капсулите цели с чаша вода най-малко 1 час преди или 2 часа след прием на каквато и да е храна. Препоръчва се да имате рутинна схема за приемане на Мусарсса във връзка с храненето всеки ден (например приемайте Мусарсса рутинно най-малко 1 час преди закуска и поне 2 часа след вечеря).

Как да изваждате капсулата от блистера:

Натиснете ЛЕКО единия от двата края на капсулата.



НЕ натискайте капсулата в средата. Това може да я повреди.
Ако капсулата е напукана или счупена, я изхвърлете и извадете друга капсула.



Ако сте приели повече от необходимата доза Мусарсса

Ако случайно сте приели повече от необходимата доза Мусарсса, спрете приема на това лекарство и незабавно уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Мусарсса

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приложете една доза веднага щом се сетите, стига да е приета поне 6 часа преди следващата планирана доза. В противен случай не приемайте пропуснатата доза и вземете следващата си доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Мусарсса

Не спирайте приема на лекарството, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар. Ако спрете приема на Мусарсса, симптомите на акромегалия може да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции могат да възникнат със следната честота:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка в корема
- диария
- гадене
- повишено ниво на кръвната захар
- главоболие
- запек
- газове
- камъни в жлъчката

Често (може да засегнат до 1 на 10 души)

- замайване
- дискомфорт или подуване на корема
- лошо храносмилане
- възпаление на стомашната лигавица

- заболяване, причинено от връщане на стомашни сокове
- повръщане
- болка в ставите
- слабост, умора
- подуване на ръцете и/или краката
- повишени нива на чернодробните ензими
- ниско ниво на кръвната захар
- промяна в цвета на изпражненията, меки изпражнения
- загуба на апетит
- забавен сърдечен ритъм
- затруднено дишане
- прекомерно количество мазнини в изпражненията
- остро възпаление на жлъчния мехур
- удебеляване на жлъчката
- повишено кръвно ниво на билирубин, отпадъчен продукт от разграждането на червените кръвни клетки
- сърбеж, обрив
- косопад
- проблеми с щитовидната жлеза

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на образуване на джобове в стената на дебелото черво
- възпаление на лигавицата на стомаха и червата
- херпес (рани) на лигавицата на устата
- неагресивен тумор на чернодробните кръвоносни съдове
- намален брой бели кръвни клетки
- намален апетит
- захарен диабет
- дехидратация
- високи стойности на триглицеридите в кръвта
- неспокойство
- тревожност
- депресия, дезориентация, променено настроение, честа смяна на настроението
- слухови халюцинации, зрителни халюцинации
- безсъние
- болка и изтръпване в китката или ръката
- нарушено внимание
- нарушения на вкуса
- намалена памет
- необичайно усещане като например намалена чувствителност на допир, парене, боцкане, мравучкане и сърбеж
- примаяване
- главоболие поради запушени синуси
- сънливост
- треперене
- повишено сълзене
- неправилен сърдечен ритъм, ускорен сърдечен ритъм
- внезапно зачервяване на кожата и усещане за горещина
- ниско кръвно налягане
- нарушение на лигавицата на носа, дразнене на гърлото
- остро възпаление на панкреаса
- промяна в навика на изхождане
- сухота в устата
- незадържане на изпражнения, увеличен обем на изпражненията
- често изхождане
- нарушение на стомаха и червата, като например нарушение на мотилитета
- кървящи хемороиди (маясъл)

- болка при преглъщане
- нарушение, наречено ахалазия, което може да накара долния сфинктер на хранопровода да остане затворен, причинявайки затруднено преглъщане
- уголемяване на паротидната (околоушната) жлеза
- усещане за непълно изпразване на червата
- запушване на жлъчните пътища
- пожълтяване на кожата, вътрешните органи и/или бялото на очите
- оплаквания след хирургично отстраняване на жлъчния мехур, наречено постхолецистектомичен синдром
- жлъчна криза, нарушение на жлъчния мехур
- омазнен черен дроб
- алергично кожно възпаление
- повишено изпотяване
- прекомерно окосмяване по тялото
- болка, като например болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, болка в слабините
- подуване на ставите
- мускулни спазми
- дискомфорт или болка в мускулите и скелета
- болка в ръцете и краката
- подуване на меките тъкани
- необичайно усещане или неразположение
- усещане за промяна на телесната температура
- чувствителност
- жажда
- сърдечен шум
- повишено или намалено тегло
- повишени кръвни нива на:
 - креатин фосфокиназа
 - креатинин
 - лактат дехидрогеназа
 - урея
 - инсулиноподобен растежен фактор
 - липаза
 - тироксин

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- сърдечно нарушение
- повишени нива на растежен хормон в кръвта
- нисък брой на тромбоцитите, което потенциално води до синини или кръвене
- тежки алергични реакции или други алергични реакции
- нарушен сърдечен ритъм
- възпаление на черния дроб
- намален жлъчен поток
- жълтеница
- копривна треска

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Мусарсса

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C– 8 °C). Да не се замразява.

Мусарсса може да се съхранява извън хладилник до 1 месец, но не може да се съхранява над 25 °C, след което лекарството трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Мусарсса

- Активното вещество е октреотид. Всяка капсула съдържа октреотид ацетат, еквивалентен на 20 mg октреотид.
- Другите съставки са повидон, натриев каприлат, магнезиев хлорид, полисорбат 80, глицеролов монокаприлат, глицеролов трикаприлат, желатин, титанов диоксид (E171), съполимер на метакрилова киселина-етил акрилат (1:1), талк, триетилцитрат, колоиден безводен силициев диоксид, натриев хидрогенкарбонат, натриев лаурилсулфат (вижте точка 2 „Мусарсса съдържа натрий“).

Как изглежда Мусарсса и какво съдържа опаковката

Мусарсса са бели, твърди стомашно-устойчиви капсули (стомашно-устойчива капсула). Те са опаковани в блистери от пластмаса/алуминий в картонена опаковка.

Размер на опаковката: 28 твърди стомашно-устойчиви капсули

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.