

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mycopssa 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tvrdá tobolka obsahuje oktreotid-acetát odpovídající 20 mg oktreotidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka (enterosolventní tobolka)

Bílé tvrdé želatinové tobolky velikosti 0 s enterickým potahem

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Mycapssa je indikován k udržovací léčbě dospělých pacientů s akromegalií, kteří reagovali na léčbu analogy somatostatinu a tolerovali ji.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu lze zahájit kdykoli po poslední injekci analogu somatostatinu a před tím, než by měla být podána následující injekce. Léčbu injekčně podávaným analogem somatostatinu je třeba přerušit. Léčba má být zahájena denní dávkou 40 mg podávanou v dávce 20 mg dvakrát denně. Během titrace dávky je třeba každé 2 týdny nebo podle uvážení lékaře sledovat hladiny inzulínu-podobného růstového faktoru 1 (insulin-like growth factor 1; IGF-1) a známky a příznaky pacienta, na základě kterých mají být zváženy úpravy dávky. Pro dosažení odpovídající kontroly má být dávka zvyšována v přírůstcích po 20 mg denně.

V případě dávky 60 mg denně má být podáváno 40 mg ráno a 20 mg večer. V případě dávky 80 mg denně má být podáváno 40 mg ráno a 40 mg večer.

Maximální doporučená dávka je 80 mg denně.

U pacientů, kterým je podávána stabilní dávka přípravku Mycapssa, je třeba pravidelně podle uvážení lékaře sledovat hladiny IGF-1 a posuzovat příznaky.

Pokud po léčbě maximální doporučenou dávkou 80 mg denně není udržována hladina IGF-1 nebo pokud pacient netoleruje léčbu přípravkem Mycapssa, je třeba zvážit vysazení přípravku Mycapssa a převedení pacienta na jiný analog somatostatinu.

Vynechaná dávka

Pokud se dávka přípravku Mycapssa vynechá, tato vynechaná dávka se má užít co nejdříve a nejméně 6 hodin před další plánovanou dávkou, jinak se vynechaná dávka nemá užít.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů léčených oktreotidem nejsou k dispozici žádné důkazy o snížené snášenlivosti nebo změnách požadavcích na dávku.

Porucha funkce jater

U pacientů se skóre A nebo B dle Childa a Puga není nutná žádná úprava dávky. Pacienti se skóre C dle Childa a Puga nebyli zkoumáni; při zahájení léčby přípravkem Mycapssa u těchto pacientů se doporučuje jejich pečlivé sledování.

U pacientů s cirhózou jater může být vyšší poločas eliminace léčivého přípravku, což vyžaduje úpravu udržovací dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) dochází k významnému zvýšení expozice oktreotidu. Pacienti s ESRD mají užívání přípravku Mycapssa zahájit dávkou 20 mg denně. Udržovací dávku je třeba upravit na základě hladin IGF-1, známek a příznaků pacienta a jeho snášenlivosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Mycapssa u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky Mycapssa se mají polykat celé a zapíjet sklenicí vody, minimálně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Aby se minimalizovala variabilita u daného pacienta, doporučuje se zavést si rutinní zvyk užívat tobolky Mycapssa každý den ve vztahu k jídlu (například přípravek Mycapssa by se měl rutinně užívat nejméně 1 hodinu před snídaní a nejméně 2 hodiny po večeři) (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

Vzhledem k tomu, že někdy může dojít ke zvětšení nádorů hypofýzy se sekrecí růstového hormonu (growth hormone, GH), což způsobuje závažné komplikace (např. defekty zorného pole), je nezbytné, aby byli všichni pacienti pečlivě sledováni. Pokud se objeví důkaz o zvětšení nádoru, může být vhodné použít alternativní postupy.

Terapeutický přínos snížení hladin růstového hormonu a normalizace koncentrace IGF-1 u pacientek s akromegalií by mohl potenciálně vést k obnovení fertility. Pacientky ve fertilním věku je třeba poučit, aby v případě potřeby během léčby oktreotidem používaly vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

U pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu oktreotidem je třeba sledovat funkci štítné žlázy.

Během léčby oktreotidem je třeba sledovat funkci jater.

Příhody spojené s kardiovaskulárním systémem

Byly hlášeny bradykardie a nodální arytmie (viz bod 4.8). Může být nutná úprava dávky léčivých přípravků, jako jsou beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů nebo látky upravující rovnováhu tekutin a elektrolytů (viz bod 4.5).

Žlučník a související účinky

Během léčby oktreatidem byla hlášena cholelitiáza a ta může být spojena s cholecystitidou (viz bod 4.8). Dále byly po uvedení na trh hlášeny případy cholangitidy jako komplikace cholelitiázy u pacientů, kterým byly podávány injekce oktreatidu.

Během léčby přípravkem Mycapssa se doporučuje provádět ultrazvukové vyšetření žlučníku v intervalu 6 až 12 měsíců.

Metabolismus glukózy

Vzhledem k inhibičnímu účinku na růstový hormon, glukagon a inzulin může oktreatid ovlivňovat regulaci glukózy. Může být narušena postprandiální glukózová tolerance. Jak bylo hlášeno u pacientů léčených oktreatidem podávaným subkutánně, může být v některých případech v důsledku chronického podávání vyvolán stav přetrvávající hyperglykemie. Byla hlášena také hypoglykemie.

U pacientů léčených na diabetes mellitus typu I mohou být po podání oktreatidu nižší požadavky na inzulin. U nediabetiků a diabetiků II. typu s částečně intaktními rezervami inzulinu může vést podávání oktreatidu ke zvýšení postprandiální glykemie. Proto se doporučuje sledovat glukózovou toleranci a antidiabetickou léčbu.

Výživa

U některých pacientů může oktreatid změnit vstřebávání tuků ve stravě.

U některých pacientů léčených oktreatidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B12 a abnormální Schillingův test. U pacientů s nedostatkem vitamínu B12 v anamnéze se doporučuje během léčby přípravkem Mycapssa monitorování hladiny vitamínu B12.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Mycapssa

Bylo zjištěno, že současné podávání přípravku Mycapssa s esomeprazolem snižuje biologickou dostupnost přípravku Mycapssa. Léčivé přípravky, které mění pH horní části gastrointestinálního traktu (např. jiné inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂ receptorů a antacida), mohou změnit absorpci přípravku Mycapssa a vést ke snížení biologické dostupnosti. Současné podávání přípravku Mycapssa s inhibitory protonové pumpy, antagonisty H₂ receptorů nebo antacidy může vyžadovat zvýšení dávky přípravku Mycapssa.

Současné podávání přípravku Mycapssa s metoklopramidem snížilo hodnoty C_{max} a AUC oktreatidu v průměru přibližně o 5 %, respektive 11 %. Přípravek Mycapssa je třeba titrovat podle pokynů tak, aby bylo dosaženo klinického/biochemického účinku.

Současné podávání přípravku Mycapssa s loperamidem snížilo hodnoty C_{max} a AUC oktreatidu v průměru přibližně o 9 %, respektive 3 %. Přípravek Mycapssa je třeba titrovat podle pokynů tak, aby bylo dosaženo klinického/biochemického účinku.

Účinky přípravku Mycapssa na jiné léčivé přípravky

S přípravkem je spojeno více mechanismů, jako je inhibice enzymů cytochromu P450 v důsledku potlačení růstového hormonu, opožděné vyprazdňování žaludku nebo v některých případech možná vyšší permeabilita, které mohou vést k lékovým interakcím. Lékové interakce se proto mohou u jednotlivých léčivých přípravků lišit. V důsledku toho se mají další léčivé přípravky, které mají úzký terapeutický index, používat s opatrností a jejich dávky podle potřeby upravovat.

V klinické studii bylo pomocí testu poměru laktulózy k manitolu prokázáno, že pomocné látky zesilovače přechodné permeability (transient permeability enhancer, TPE®) ve složení přípravku zvyšují intestinální absorpci oktreotidu prostřednictvím paracelulárního transportu (viz bod 5.1). Nebyly provedeny žádné studie interakce s jinými léky, které jsou transportovány paracelulární cestou (např. alendronát nebo desmopresin).

Při současném podávání přípravku Mycapssa může být nutná úprava dávky léčivých přípravků, jako jsou beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů (viz bod 4.4).

Současné podávání hydrochlorothiazidu (HCTZ) a přípravku Mycapssa vedlo k 9% snížení hodnoty C_{max} a 19% snížení hodnoty $AUC_{(0-5)}$ HCTZ. Může být nutné upravit dávkování HCTZ.

Mohou být nutné úpravy dávky inzulínu a antidiabetických léčivých přípravků, je-li současně podáván přípravek Mycapssa (viz bod 4.4).

Současné podávání metforminu a přípravku Mycapssa nevedlo k žádným významným změnám v časné expozici metforminu.

Bylo zjištěno, že oktreotid snižuje intestinální absorpci cyklosporinu (71% snížení hodnoty C_{max} a 63% snížení hodnoty $AUC_{(inf)}$). Může být nutné upravit dávkování cyklosporinu.

Bylo zjištěno, že injekce oktreotidu zpožďují intestinální absorpci cimetidinu. Může být nutné upravit dávkování cimetidinu.

Současné podávání injekcí oktreotidu a bromokriptinu zvyšuje biologickou dostupnost bromokriptinu. Může být nutné upravit dávku bromokriptinu.

Současné podávání lisinoprilu a přípravku Mycapssa zvyšuje biologickou dostupnost lisinoprilu (50% zvýšení hodnoty C_{max} a 40% zvýšení hodnoty $AUC_{(0-12)}$). Při současném podávání s přípravkem Mycapssa může být nutné upravit dávkování lisinoprilu.

Bylo zjištěno, že současné podávání digoxinu a přípravku Mycapssa snižuje míru absorpce digoxinu.

Současné podávání levonorgestrelu a přípravku Mycapssa snižuje biologickou dostupnost levonorgestrelu (38% pokles hodnoty C_{max} a 24% pokles hodnoty $AUC_{(0-5)}$), což může snižovat účinnost perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících progestogeny (viz bod 4.6).

Současné podávání warfarinu a přípravku Mycapssa nevedlo k žádným významným změnám v časné expozici warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití u žen ve fertilním věku

Pacientky ve fertilním věku je třeba poučit, aby v případě potřeby během léčby oktreotidem používaly vhodnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Současné podávání přípravku Mycapssa s levonorgestrelom snižuje biologickou dostupnost levonorgestrelu (viz bod 4.5). Snižování biologické dostupnosti může potenciálně snižovat účinnost perorálních antikoncepčních přípravků obsahujících progestogeny. Ženám je třeba doporučit, aby při užívání přípravku Mycapssa společně s perorálními antikoncepčními přípravky používaly alternativní nehormonální metodu antikoncepce nebo jinou pomocnou metodu.

Těhotenství

Údaje o podávání oktreotidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) a přibližně ve třetině případů nejsou výsledky těhotenství známy. Většina hlášení byla přijata po používání oktreotidu po uvedení na trh a více než 50 % expozic během těhotenství bylo hlášeno u pacientek s akromegalií. U většiny žen došlo k expozici oktreotidu během prvního trimestru těhotenství v dávkách 100–1200 mikrogramů/den oktreotidu podávaného subkutánně nebo 10–40 mg/měsíc oktreotidu v lékové formě s dlouhodobým uvolňováním. Vrozené anomálie byly hlášeny asi u 4 % případů těhotenství, u nichž je znám výsledek. U těchto případů není podezření na příčinnou souvislost s oktreotidem.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se užívání přípravku Mycapssa během těhotenství (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se oktreotid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování oktreotidu do mateřského mléka prokázaly. Riziko pro novorozence nelze vyloučit. Přípravek Mycapssa se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Není známo, zda má oktreotid vliv na lidskou plodnost. U samčích potomků samic léčených během březosti a kojení byl zjištěn pozdní sestup varlat. Oktreotid však nepoškodil reprodukční schopnost samců a samic potkanů při dávkách do 1 mg/kg tělesné hmotnosti za den (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mycapssa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli při řízení nebo obsluze strojů opatrní, pokud se u nich během léčby přípravkem Mycapssa vyskytne závrať, astenie/únava nebo bolest hlavy.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby přípravkem Mycapssa jsou převážně mírné až středně závažné gastrointestinální poruchy, přičemž nejčastěji jsou hlášeny bolest břicha, průjem a nauzea. Je známo, že celková četnost gastrointestinálních nežádoucích účinků klesá s délkou pokračující léčby.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže byly shromážděny z klinických studií a z hlášení o bezpečnosti oktreotidu po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Hlášení o bezpečnosti po uvedení na trh (četnost není známa)
Infekce a infestace			divertikulitida, gastroenteritida, virová gastroenteritida, herpes úst	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			hemangiom jater	
Poruchy krve a lymfatického systému			leukopenie	trombocytopenie*
Poruchy imunitního systému				anafylaxe*, alergické / hypersenzitivní reakce*
Endokrinní poruchy		hypotyreóza*, porucha štítné žlázy (např. snížený tyreostimulační hormon, snížený celkový T4 a snížený volný T4)*		
Poruchy metabolismu a výživy	hyperglykemie**	hypoglykemie**, porušená glykemie na lačno**, anorexie*	snížená chuť k jídlu, diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, dehydratace*	
Psychiatrické poruchy			agitovanost, úzkost, deprese, dezorientace, sluchové halucinace, vizuální halucinace, insomnie, změněná nálada, výkyvy nálady	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy**	závrať	pocit pálení, syndrom karpálního tunelu, porucha pozornosti, dysgeuzie, hypestezie, porucha paměti, parestezie, presynkopa, sinusální bolest hlavy, somnolence, tremor	
Poruchy oka			zvýšená tvorba slz	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Hlášení o bezpečnosti po uvedení na trh (četnost není známa)
Poruchy ucha a labyrintu			vertigo	
Srdeční poruchy		bradykardie**	nodální arytmie, tachykardie*	srdeční porucha, arytmie*
Cévní poruchy			zrudnutí, hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe*	porucha nosní sliznice, podráždění v krku	
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, průjem, nauzea, zácpa**, flatulence**	dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha*, steatorea*, měkká stolice**, změna barvy stolice**, břišní diskomfort, břišní distenze, gastritida, refluxní choroba jícnu	akutní pankreatitida, změna návyků souvisejících s vyprazdňováním stolice, sucho v ústech, inkontinence stolice, zvýšené množství stolice, časté vyprazdňování střev, gastrointestinální porucha, porucha gastrointestinální motility, hemoroidální krvácení, odynofagie, achalázie jícnu, zvětšení příušní žlázy, rektální tenezmus	
Poruchy jater a žlučových cest	cholelitiáza**	cholecystitida* *, žlučové bláto*, hyperbilirubinemie*	obstrukce žlučových cest, žloutenka, postcholecystektomický syndrom, biliární kolika, porucha žlučníku, jaterní steatóza	akutní hepatitida bez cholestázy*, cholestatická hepatitida*, cholestáza*, cholestatický ikterus*
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus**, vyrážka**, alopecie*	alergická dermatitida, hyperhidróza, hypertrichóza	kopřivka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		artralgie	bolest zad, bolest kostí, bolest v boku, bolest třísla, otok kloubu, svalové spazmy, muskuloskeletální diskomfort, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest v končetině, otok měkké tkáň	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace ¹		astenie, únava, periferní zduření	abnormální pocit, pocit změny tělesné teploty, malátnost, bolest, citlivost, žízeň	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Hlášení o bezpečnosti po uvedení na trh (četnost není známa)
Vyšetření		zvýšené hodnoty jaterních testů ²	zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšená močovina v krvi, srdeční šelest, nepravidelná srdeční frekvence, zvýšený inzulinu-podobný růstový faktor, zvýšená lipáza, zvýšený tyroxin, snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost	zvýšený růstový hormon v krvi

* Tyto nežádoucí účinky nebyly pozorovány u přípravku Mycapssa. Jejich četnosti byly stanoveny na základě údajů o injekčně podávaném oktreotidu.

** Velmi časté nebo časté nežádoucí účinky byly častěji hlášeny u injekčně podávaného oktreotidu než u přípravku Mycapssa.

¹ U injekčně podávaného oktreotidu byly jako velmi častý nežádoucí účinek hlášeny reakce v místě injekce. Vzhledem k tomu, že přípravek Mycapssa je určen pouze k perorálnímu podání, není tento nežádoucí účinek uveden v tabulce.

² U injekčně podávaného oktreotidu byly jako častý nežádoucí účinek hlášeny zvýšené hladiny aminotransferáz a po uvedení na trh byly hlášeny zvýšené hladiny alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy (četnost není známa).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Žlučník a související reakce

Bylo prokázáno, že analogy somatostatinu inhibují kontraktilitu žlučníku a snižují sekreci žluči, což může vést ke vzniku abnormalit žlučníku nebo žlučového bláta. Pokud se vyskytnou žlučové kameny, jsou obvykle asymptomatické. Symptomatické kameny je třeba léčit buď rozpouštěním žlučovými kyselinami, nebo chirurgickým zákrokem.

Srdeční poruchy

Nežádoucí reakcí analog somatostatinu je bradykardie. Ke změnám EKG pozorovaným při podávání oktreotidu patří prodloužení QT intervalu, posuny os, časná repolarizace, nízké napětí, změny R/S, časná progresse R vlny a nespecifické změny ST-T vlny. Vztah těchto příhod k oktreotidu nebyl stanoven, protože řada těchto pacientů má primární srdeční onemocnění (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků, uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byl hlášen omezený počet náhodných předávkování injekcí oktreotidu u dospělých a dětí. U dospělých se dávky pohybovaly od 2 400 do 6 000 mikrogramů/den podávaných kontinuální infuzí (100 až 250 mikrogramů/hodinu) nebo subkutánně (1 500 mikrogramů třikrát denně). Hlášenými nežádoucími účinky byly arytmie, hypotenze, srdeční zástava, mozková hypoxie, pankreatitida, jaterní steatóza, průjem, slabost, letargie, úbytek tělesné hmotnosti, hepatomegalie a laktátová acidóza.

U dětí se dávky pohybovaly od 50 do 3 000 mikrogramů/den podávaných kontinuální infuzí (2,1 až 500 mikrogramů/hodinu) nebo subkutánně (50 až 100 mikrogramů). Jedinou nežádoucí příhodou byla mírná hyperglykemie.

U pacientů s nádorovým onemocněním, kterým byl podáván oktreotid subkutánně v rozdělených dávkách 3 000–30 000 mikrogramů/den, nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí příhody.

Léčba předávkování je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzární a hypotalamické hormony a analoga, somatostatin a analoga, ATC kód: H01CB02

Mechanismus účinku

Oktreotid je syntetický oktapeptidový derivát přirozeně se vyskytujícího somatostatinu s podobnými farmakologickými účinky, ale se značně prodlouženou dobou účinku. Inhibuje patologicky zvýšenou sekreci růstového hormonu a peptidů a serotoninu vytvářených gastro-entero-pankreatickým endokrinním systémem.

U zvířat je oktreotid silnějším inhibítozem uvolňování růstového hormonu, glukagonu a inzulínu než somatostatin a má větší selektivitu pro supresi růstového hormonu a glukagonu.

Bylo prokázáno, že u zdravých subjektů oktreotid inhibuje:

- uvolňování růstového hormonu stimulované argininem, a cvičením a inzulínem vyvolanou hypoglykemií,
- postprandiální uvolňování inzulínu, glukagonu, gastrinu i jiných peptidů gastro-entero-pankreatického systému, a argininem stimulované uvolňování inzulínu a glukagonu,
- uvolňování tyreostimulačního hormonu stimulované tyreotropin uvolňujícím hormonem.

Na rozdíl od somatostatinu oktreotid preferenčně inhibuje sekreci růstového hormonu intenzivněji než inzulín a jeho aplikace není provázena rebound hypersekrecí hormonů (tj. růstového hormonu u pacientů s akromegalií).

Farmakodynamické účinky

Ve studii jednorázové dávky provedené u zdravých dobrovolníků byla pozorována inhibice růstového hormonu u všech subjektů, kterým byl podáván přípravek Mycapssa, v porovnání s jejich hladinami růstového hormonu před podáním přípravku Mycapssa.

Ve studii navržené k vyhodnocení doby zvýšené střevní permeability vyvolané přípravkem Mycapssa bylo pozorováno zvýšení paracelulární permeability za 2 hodiny po podání přípravku Mycapssa a návrat k výchozí hodnotě za 5,5 hodin po podání přípravku Mycapssa. V tomto časovém rámci je permeabilita vyvolaná přípravkem Mycapssa zcela reverzibilní.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Mycapssa u pacientů s akromegalií byla stanovena ve 3 klinických studiích fáze 3: v 9měsíční randomizované otevřené studii kontrolované účinným přípravkem, které předcházela 6měsíční zaváděcí fáze (OOC-ACM-302), v 9měsíční randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii (OOC-ACM-303) a v 7měsíční otevřené studii kontrolované podle výchozího stavu (CH-ACM-01). Všechny 3 studie byly přechodové studie u pacientů s akromegalií,

kteří reagovali na léčbu injekčně podávanými analogy somatostatinu. Všechny 3 studie zahrnovaly volitelnou otevřenou prodlouženou fází. Ve všech třech studiích byla počáteční dávka přípravku Mycapssa 40 mg (20 mg ráno a 20 mg večer). Během titrace dávky bylo povoleno zvýšení dávky přípravku Mycapssa na 60 mg (40 mg ráno a 20 mg večer) a na maximální dávku 80 mg denně (40 mg ráno a 40 mg večer), dokud se na základě biochemických výsledků a/nebo klinického posouzení nemělo za to, že pacienti jsou adekvátně kontrolováni. Pak byla pacientům až do konce léčby zachována jejich cílová dávka.

Studie OOC-ACM-302

Ve studii kontrolované aktivním lékem (OOC-ACM-302) zahájilo 146 pacientů zaváděcí léčbu podáváním přípravku Mycapssa v běžném intervalu dávkování jako při jejich poslední injekci analogů somatostatinu. Průměrná výchozí hodnota IGF-1 byla 0,9násobkem horního limitu normální hodnoty (upper limit of normal, ULN). Šestiměsíční zaváděcí fázi dokončilo 116 pacientů (79,5 %); 30 pacientů (20,5 %) léčbu přerušilo. Nejčastějšími příčinami přerušení během zaváděcí fáze byly selhání léčby (5,5 %) a nežádoucí účinky (9,6 %, většinou mírné až středně závažné gastrointestinální příhody).

Ze 146 zařazených pacientů dokončilo zaváděcí fázi 92 pacientů (63,0 %) a tito pacienti byli biochemicky kontrolováni (definováno jako IGF-1 \leq 1,3násobek ULN a GH $<$ 2,5 ng/ml). Tito pacienti byli randomizováni buď do skupiny, v níž pokračovali v léčbě přípravkem Mycapssa, nebo do skupiny, v níž se vrátili ke své předchozí léčbě injekčně podávanými analogy somatostatinu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii OOC-ACM-302 byl podíl pacientů, kteří byli během 9měsíční fáze randomizované kontrolované léčby (randomised controlled treatment, RCT) biochemicky kontrolováni. Pacient byl považován za biochemicky kontrolovaného, pokud byl časově vážený průměr IGF-1 všech hodnocení IGF-1 během fáze RCT $<$ 1,3násobek ULN.

V průběhu fáze RCT bylo biochemicky kontrolováno 90,9 % pacientů léčených přípravkem Mycapssa ve srovnání se 100 % pacientů léčených injekčně podávanými analogy somatostatinu. Primární cílový parametr splňoval předem stanovené kritérium non-inferiority -20 % (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky primárního cílového parametru studie OOC-ACM-302

	Mycapssa (n = 55)	Injekčně podávaná analoga somatostatinu (n = 37)
Primární analýza		
Biochemicky kontrolování ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Rozdíl upravených poměrů ²	-9,1	
95% CI	(-19,9; 0,5)	

¹ Definováno jako časově vážený průměr IGF-1 všech hodnocení IGF-1 během fáze RCT $<$ 1,3násobek ULN

² Upravený rozdíl a CI byly získány metodou M&N se stratifikací
CI = interval spolehlivosti, IGF-1 = inzulinu-podobný růstový faktor 1, M&N = Miettinen a Nurminen; RCT = randomizovaná kontrolovaná léčba, ULN = horní limit normální hodnoty

Tabulka 3 obsahuje údaje o aktivních příznacích akromegalie hlášených během zaváděcí fáze a fáze RCT studie OOC-ACM-302.

Tabulka 3: Podíl pacientů s aktivními příznaky akromegalie u pacientů zařazených do fáze randomizované kontrolované léčby studie OOC-ACM-302

Příznak	Zaváděcí fáze		Fáze RCT	
	Výchozí injekčně podávaná analoga somatostatinu u v zaváděcí fázi % (n = 92)	Konec zaváděcí fáze Mycapssa % (n = 92)	Konec fáze RCT Injekčně podávaná analoga somatostatinu % (n = 37)	Konec fáze RCT Mycapssa % (n = 55)
Bolest kloubů	71	62	70	60
Otok končetin	47	33	41	42
Pocení	50	42	54	38
Únava	75	64	65	64
Bolest hlavy	50	48	43	53

RCT = randomizovaná kontrolovaná léčba

Studie OOC-ACM-303

Do placebem kontrolované studie OOC-ACM-303 bylo zařazeno 56 pacientů. Průměrná výchozí hodnota IGF-1 činila 0,8násobek ULN. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů s úpravou dávky somatostatinu, u nichž byla zachována jejich biochemická odpověď definovaná podobně jako kritéria pro zařazení, a to jako hladina IGF-1 nižší nebo rovná ULN na konci 9 měsíců léčby. Biochemická odpověď byla zachována u 58,2 % pacientů léčených přípravkem Mycapssa oproti 19,4 % pacientů léčených placebem ($p = 0,0079$; viz tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky primárního cílového parametru studie OOC-ACM-303

	Mycapssa (n = 28)	Placebo (n = 28)
Zachovaná biochemická odpověď ¹ , upravené poměry ²	58,16	19,42
Rozdíl upravených poměrů ²	38,74	
95% CI	(10,68; 59,90)	
Hodnota p	0,0079	

¹ Definováno jako průměrná hodnota IGF-1 $\leq 1x$ ULN po 9 měsících léčby. Předčasné vysazení přípravku bylo považováno za absenci odpovědi.

² Upraveno pro léčebnou skupinu, výchozí dávku SRL a výchozí hladinu IGF-1
CI = interval spolehlivosti, IGF-1 = inzulinu-podobný růstový faktor 1, SRL = ligand somatostatinového receptoru, ULN = horní limit normální hodnoty

Studie CH-ACM-01

Do studie kontrolované podle výchozího stavu CH-ACM-01 bylo zařazeno 151 pacientů. Průměrná výchozí hodnota IGF-1 činila 0,9násobek ULN. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl respondentů na konci 7měsíční fáze základní léčby. Odpověď byla definována podobně jako kritéria pro zařazení, a to jako hladiny IGF-1 nižší než 1,3násobek ULN a hladiny růstového hormonu nižší než 2,5 ng/ml. Celkem bylo na konci fáze základní léčby 64,9 % respondentů (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky primárního cílového parametru studie CH-ACM-01

	Mycapssa (n = 151)
Respondenti ¹ , n (%)	98 (64,9)
Přesný 95% CI pro % ²	(58,4; 74,2)

¹ Definováno jako IGF-1 < 1,3násobek ULN (upraveno podle věku a pohlaví) a 2hodinový integrovaný GH < 2,5 ng/ml po 7 měsících léčby (analýza LOCF)

² Získáno Clopper-Pearsonovou (přesnou) metodou

CI = interval spolehlivosti, GH = růstový hormon, IGF-1 = inzulinu-podobný růstový faktor 1, LOCF = přenesené poslední pozorování (last observation carried forward), ULN = horní limit normální hodnoty

Skóre jednotlivých příznaků ukázalo statisticky významné zlepšení u otoku končetin a bolesti kloubů na konci doby základní léčby při léčbě přípravkem Mycapssa v porovnání s výchozí hodnotou, kdy léčba probíhala injekčně podávanými analogy somatostatinu ($p = 0,0165$, resp. $p = 0,0382$).

Pediatrická populace

Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Perorálně podávaný oktreotid je absorbován ve střevech paracelulární cestou. Absorpci oktreotidu usnadňují pomocné látky zesilovače přechodné permeability (TPE®) ve složení přípravku. V klinické studii bylo pomocí testu poměru laktulózy k manitolu prokázáno, že pomocné látky TPE zvyšují intestinální absorpci paracelulární cestou (viz bod 4.5). Bylo prokázáno, že zvýšená permeabilita je přechodná a reverzibilní (viz bod 5.1).

U zdravých subjektů odpovídala systémová expozice (měřená na základě AUC) jedné perorální dávky přípravku Mycapssa (20 mg oktreotid-acetátu) 95 % až 100 % expozice jedné dávky subkutánně podávaného oktreotid-acetátu (0,1 mg oktreotid-acetátu), z čehož vyplývá, že expozice je srovnatelná. Vrcholové hladiny oktreotidu (C_{max}) byly po perorálním podání o 22 % až 33 % nižší než u subkutánního podání. Doba absorpce byla delší po perorálním podání než po subkutánním podání; vrcholových koncentrací bylo dosaženo v mediánu za 1,67–2,5 hodiny po perorálním podání a za 0,5 hodiny po subkutánním podání.

Po podání jedné dávky přípravku Mycapssa se systémová expozice oktreotidu u zdravých subjektů u dávek mezi 3 mg a 40 mg zvýšila v závislosti na dávce. U pacientů s akromegalií došlo ke zvýšení průměrných plazmatických koncentrací oktreotidu v závislosti na dávce po chronickém podávání přípravku Mycapssa 40 mg (20 mg dvakrát denně), 60 mg (40 mg ráno/20 mg večer) a 80 mg (40 mg dvakrát denně).

Účinek potravy na perorální absorpci

Ve studiích u zdravých dobrovolníků vedlo podávání přípravku Mycapssa 20 mg s jídlem ke snížení míry absorpce přibližně o 90 %. Konzumace vydatného jídla s vysokým obsahem tuku 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání dávky výrazně snížila vstřebávání přípravku Mycapssa (viz bod 4.2)

Ve všech studiích fáze 3 byly tobolky přípravku Mycapssa užívány nejméně 1 hodinu před jídlem nebo nejméně 2 hodiny po jídle.

Distribuce

Po subkutánní injekci činí distribuční objem 0,27 l/kg a celková tělesná clearance 160 ml/min. Vazba na plazmatické proteiny činí 65 %. Množství oktreotidu vázaného na krevní buňky je zanedbatelné.

Eliminace

Eliminační poločas po subkutánním podání je 100 minut. Většina peptidů je vyloučena stolicí, přičemž asi 32 % peptidů je vyloučeno v nezměněné formě do moči.

Poločas eliminace po jednorázovém perorálním podání přípravku Mycapssa byl podobný jako při subkutánním podání (2,66 hodin, resp. 2,27 hodin).

U pacientů s akromegalií byla eliminace po chronickém dávkování o něco pomalejší, než bylo pozorováno u zdravých dobrovolníků, přičemž průměrné zjevné hodnoty poločasu eliminace v ustáleném stavu se u jednotlivých dávek (20 mg, 40 mg, 60 mg a 80 mg) pohybovaly v rozmezí 3,2–4,5 hodiny. U pacientů, u kterých bylo dosaženo rovnovážných plazmatických hladin, je eliminace dokončena přibližně za 48 hodin po poslední dávce.

Zvláštní populace pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Expozice u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 15–29 ml/min/1,73 m²) se podstatně nelišila od expozice u odpovídajících zdravých kontrolních subjektů. Subjekty v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) vyžadující dialýzu měly vyšší průměrné plazmatické koncentrace než pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin s vyššími průměrnými hodnotami vrcholové plazmatické koncentrace, expozice (AUC) a poločasu eliminace, což je v souladu s účinkem poruchy funkce ledvin na expozici oktreotidu (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Eliminační kapacita může být snížena u pacientů s cirhózou jater, nikoli však u pacientů s hepatální steatózou.

Farmakokinetika oktreotidu po podání 10 mg nebo 20 mg přípravku Mycapssa u subjektů se stabilní cirhózou a portální hypertenzí (skóre A nebo B dle Childa a Pugh) byla srovnatelná s farmakokinetikou u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.2). U pacientů se skóre A nebo B dle Childa a Pugh není nutná žádná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po akutním a opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity oktreotid-acetátu u zvířat neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční studie oktreotid-acetátu u zvířat neodhalily žádné důkazy o teratogenních, embryo/fetálních nebo jiných reprodukčních účincích způsobených oktreotidem v parentálních dávkách do 1 mg/kg/den. Bylo zaznamenáno určité zpomalení fyziologického růstu u potomků potkanů, které bylo přechodné a které bylo možné přičítat inhibici růstového hormonu způsobené nadměrnou farmakodynamickou aktivitou (viz bod 4.6).

Nebyly provedeny žádné specifické studie u potkaních mláďat. Ve studiích pre- a postnatálního vývoje byl pozorován zpomalený růst a dospívání v první filiální generaci (F1) potomků samic, kterým byl po celou dobu březosti a kojení podáván oktreotid. U samčích mláďat F1 byl pozorován opožděný sestup varlat, avšak fertilita těchto samčích mláďat F1 zůstala normální. Výše uvedená pozorování byla tedy přechodná a byla považována za důsledek inhibice růstového hormonu.

Karcinogenita/chronická toxicita

U potkanů, kterým byl podáván oktreotid-acetát subkutánně v denních dávkách do 1,25 mg/kg tělesné hmotnosti, byly pozorovány fibrosarkomy, zejména u mnoha samců, a to v místě podkožní injekce po 52, 104 a 113/116 týdnech. Lokální nádory se vyskytovaly také u kontrolních potkanů, avšak vznik těchto nádorů byl připisován poruše fibroplazie, která byla způsobena trvalými iritačními účinky v

místě injekce zesílenými kyselým prostředkem na bázi kyseliny mléčné/manitolu. Zdá se, že tato nespecifická tkáňová reakce je typická pro potkany. Neoplastické léze nebyly pozorovány ani u myší, kterým byly denně podávány subkutánní injekce oktreotidu v dávkách do 2 mg/kg po dobu 98 týdnů, ani u psů léčených denními subkutánními dávkami oktreotidu po dobu 52 týdnů, ani u makaků jávských léčených oktreotidem perorálně v dávce 20 mg/den (ve formě tobolek obsahujících oktreotid) po dobu 9 měsíců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

povidon
natrium-oktanoát
chlorid hořečnatý
polysorbát 80
glycerol-mono-oktanoát
glycerol-tri-oktanoát
želatina
oxid titaničitý (E 171)
kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1)
mastek
triethyl-citrát
koloidní bezvodý oxid křemičitý
hydrogenuhličitan sodný
natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Mycapssa lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 1 měsíce při teplotě do 25 °C a poté je nutno tento léčivý přípravek zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry z polychlorotrifluoroethylenu [PCTFE]/polyethylenu [PE]/polyvinylchloridu [PVC]-hliníku.

Balení obsahuje 28 enterosolventních tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pacienty je třeba poučit, aby tobolky z blistru vyjímali opatrně. Je třeba zlehka zatlačit na horní nebo dolní část tobolky a nikoli na její střed, protože by mohlo dojít k jejímu poškození. Pacienty je třeba poučit, aby v případě, že tobolka praskne nebo se zlomí, tobolku vyhodili a vyjmuli novou tobolku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1690/001

9. 9.DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance, podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mycapssa 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky
oktreotid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje oktreotid-acetát odpovídající 20 mg oktreotidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

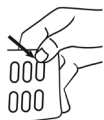
enterosolventní tvrdé tobolky
28 enterosolventních tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Jak tobolku vyjmout:



JEMNĚ zatlačte na horní nebo dolní část tobolky.



NETLAČTE na střed tobolky.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Během používání lze přípravek Mycapssa uchovávat při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 1 měsíce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1690/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Mycapssa

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem uveden.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mycapssa 20 mg enterosolventní tobolky
oktreotid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Mycapssa 20 mg enterosolventní tvrdé tobolky oktreotid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mycapssa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mycapssa užívat
3. Jak se přípravek Mycapssa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mycapssa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mycapssa a k čemu se používá

Přípravek Mycapssa obsahuje léčivou látku oktreotid. Oktreotid je syntetická forma somatostatinu, což je přírodní látka, která řídí uvolňování lidského růstového hormonu. Oktreotid působí stejným způsobem jako somatostatin, ale jeho účinek trvá déle, takže není nutné jej užívat tak často.

Přípravek Mycapssa se používá k udržovací léčbě u dospělých s akromegalií, což je onemocnění, při kterém tělo produkuje příliš mnoho růstového hormonu. Používá se u pacientů, u kterých již byl prokázán přínos léků, jako je například somatostatin.

Za normálních okolností růstový hormon řídí růst tkání, orgánů a kostí. Při akromegalii vede zvýšená tvorba růstového hormonu (obvykle z nezhoubného nádoru v podvěsku mozkovém) ke zvětšení kostí a určitých tkání a k příznakům, jako je bolest hlavy, nadměrné pocení, necitlivost rukou a nohou, únava a bolest kloubů. Léčba přípravkem Mycapssa může pomoci tyto příznaky zmírnit.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mycapssa užívat

Neužívejte přípravek Mycapssa

- jestliže jste alergický(á) na oktreotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Mycapssa se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže máte:

- **potíže se srdcem nebo krevním oběhem**, protože tento lék může ovlivnit frekvenci a pravidelnost srdečního tepu.
- **problémy se žlučníkem**. Oktreotid může způsobovat tvorbu žlučových kamenů a lékař vám doporučí, abyste po dobu léčby tímto přípravkem docházel(a) na ultrazvuková vyšetření pro kontrolu tohoto stavu, obvykle každých 6 až 12 měsíců.
- **cukrovku**, protože přípravek Mycapssa může ovlivnit hladinu cukru v krvi. Během dlouhodobého užívání tohoto přípravku může být hladina cukru v krvi trvale zvýšena. Byly také

hlášeny nízké hladiny cukru v krvi. Lékař Vám proto může doporučit sledování hladiny cukru v krvi a léčbu cukrovky.

Pokud máte cukrovku typu I a léčíte se inzulinem, může být nutné jeho dávky během léčby přípravkem Mycapssa snížit.

- se u Vás někdy vyskytl **nedostatek vitamínu B12**. Pokud jste někdy trpěl(a) nedostatkem vitamínu B12, lékař může v průběhu léčby přípravkem Mycapssa pravidelně kontrolovat hladinu vitamínu B12, protože tento přípravek může snižovat hladinu vitamínu B12 v krvi.

Sledování během léčby

Nádory podvěsku mozkového, které produkují nadbytek růstového hormonu a způsobují akromegalii, se někdy zvětšují, což způsobuje závažné komplikace, jako jsou problémy se zrakem. Je nezbytné, aby u Vás byl během užívání přípravku Mycapssa sledován růst nádoru. Objeví-li se známky zvětšení nádoru, může Vám lékař předepsat jinou léčbu.

Lékař Vám během léčby bude pravidelně kontrolovat funkci jater a v případě dlouhodobého užívání přípravku Mycapssa také funkci štítné žlázy.

Děti a dospívající

Přípravek Mycapssa se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože není známo, zda je v této věkové skupině bezpečný nebo účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Mycapssa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, jestliže užíváte následující léky, protože mohou změnit působení přípravku Mycapssa:

- léky, které regulují nebo snižují obsah žaludeční kyseliny,
- metoklopramid: přípravek na léčbu nevolnosti a zvracení,
- loperamid: přípravek na léčbu průjmů.

Sdělte také svému lékaři, zda užíváte kterýkoli z následujících léků, jejichž účinek může být při užívání společně s přípravkem Mycapssa ovlivněn. Pokud tyto léky užíváte, může být nutné, aby Vám lékař upravil dávky těchto léků:

- léky zvané beta-blokátory, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku, srdečního onemocnění nebo jiných onemocnění,
- léky zvané blokátory kalciového kanálu, které se používají k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečních onemocnění,
- hydrochlorothiazid: lék na léčbu vysokého krevního tlaku a otoků tkáně způsobených nadbytkem tekutin,
- chinidin: lék na léčbu nepravidelného srdečního rytmu,
- lisinopril: lék na léčbu vysokého krevního tlaku a dalších srdečních onemocnění a specifických onemocnění ledvin,
- digoxin: lék na léčbu srdeční slabosti a nepravidelného srdečního tepu,
- léky na léčbu rovnováhy tekutin a elektrolytů,
- inzulin nebo jiné léky na léčbu cukrovky,
- cyklosporin: lék na potlačení odmítnutí transplantátu, léčbu závažných kožních onemocnění, závažných zánětů očí a kloubů,
- bromokriptin: lék na léčbu Parkinsonovy choroby a jiných onemocnění (např. nádorů hypofýzy) a napomáhající ukončení kojení,
- perorální antikoncepce, například antikoncepční tablety: léky zabraňující otěhotnění nebo k léčbě intenzivního menstruačního krvácení.
Mycapssa může snižovat účinnost perorální hormonální antikoncepce obsahující progestogeny.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Vyhnete se užívání přípravku Mycapssa během těhotenství a v období kojení. Jedná se o bezpečnostní opatření, protože o použití přípravku Mycapssa během těhotenství a v období kojení je k dispozici jen omezené množství informací.

Ženy, které mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Mycapssa používat účinnou antikoncepci. Poradte se o vhodné metodě s lékařem, protože Mycapssa může snižovat účinnost perorální antikoncepce obsahující progestogeny. Pokud během užívání přípravku Mycapssa takovou antikoncepci používáte, doporučujeme Vám použít jiné nehormonální metody antikoncepce nebo přidat pomocnou metodu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Mycapssa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud je však Vaše schopnost reakce snížena z důvodu nežádoucích účinků, jako je závrať, slabost/únava nebo bolest hlavy, vyhněte se řízení nebo obsluze strojů.

Mycapssa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Mycapssa užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená počáteční dávka je 1 tobolka dvakrát denně.

Lékař bude tuto dávku postupně zvyšovat v krocích po 1 tobolce denně tak, aby onemocnění bylo adekvátně kontrolováno, až do **maximální** doporučené denní dávky **4 tobolek**. Přibližně každé 2 týdny po každém zvýšení dávky Vám lékař zkontroluje příznaky a hladinu látky, která se nazývá inzulinu-podobný růstový faktor, aby zjistil, jak Vaše tělo reaguje na novou dávku, a určí dávku, která je pro Vás správná.

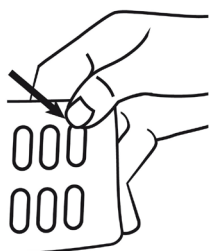
Jakmile budete dostávat pravidelnou denní dávku, bude Vám lékař kontrolovat příznaky méně často. Během těchto kontrol lékař zkontroluje, zda u Vás lék stále dobře funguje.

Způsob užívání

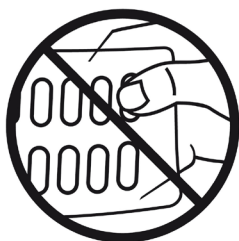
Vždy užívejte tento přípravek dle pokynů svého lékaře. Tobolky polykejte celé a zapijte je sklenicí vody, minimálně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Doporučujeme, abyste si zavedl(a) rutinní zvyk užívání přípravku Mycapssa každý den ve vztahu k jídlu (například pravidelně užívejte přípravek Mycapssa nejméně 1 hodinu před snídaní a nejméně 2 hodiny po večeři).

Jak vyjmout tobolku z blistru:

JEMNĚ zatlačte na horní nebo dolní část tobolky.



NETLAČTE na střed tobolky. Mohlo by dojít k jejímu poškození. Pokud je tobolka prasklá nebo zlomená, vyhod'te ji (zlikvidujte ji) a vyjměte další tobolku.



Jestliže jste užil(a) více přípravku Mycapssa, než jste měl(a)

Jestliže jste omylem užil(a) více přípravku Mycapssa, než jste měl(a), přestaňte tento léčivý přípravek užívat a sdělte to ihned svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Mycapssa

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Užijte jednu dávku, jakmile si vzpomenete, pokud to bude nejméně 6 hodin před další plánovanou dávkou. Jinak vynechanou dávku přeskočte a vezměte si další dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mycapssa

Nepřestávejte tento přípravek užívat, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Jestliže přestanete přípravek Mycapssa užívat, mohou se příznaky akromegalie vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následujícími četnostmi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest břicha
- průjem
- pocit na zvracení
- zvýšená hladina krevního cukru
- bolest hlavy
- zácpa
- větry
- žlučové kameny

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- závrat'
- nepříjemný pocit v břiše nebo nadýmání nebo otok břicha
- poruchy trávení
- zánět žaludeční sliznice
- onemocnění způsobené refluxem žaludečních šťáv
- zvracení
- bolest kloubů
- slabost, únava
- otok paží a/nebo nohou
- zvýšené hladiny jaterních enzymů
- nízká hladina krevního cukru
- zbarvená stolice, měkká stolice

- ztráta chuti k jídlu
- pomalý srdeční tep
- dýchací potíže
- nadměrné množství tuku ve stolici
- akutní zánět žlučníku
- zahuštění žluči
- zvýšená hladina krevního bilirubinu, což je odpadní produkt z rozpadu červených krvinek
- svědění, vyrážka
- vypadávání vlasů
- problémy se štítnou žlázou

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zánět abnormálních váčků ve stěně tlustého střeva
- zánět žaludeční a střevní sliznice
- opar (boláky) na sliznici úst
- neagresivní nádor jaterních cév
- snížený počet bílých krvinek
- snížená chuť k jídlu
- cukrovka
- dehydratace
- vysoké hodnoty krevních tuků (triacylglycerolů)
- neklid
- úzkost
- deprese, dezorientace, změny nálady, výkyvy nálady
- sluchové halucinace, zrakové halucinace
- potíže se spánkem
- bolest, necitlivost a mravenčení v zápěstí nebo ruce
- poruchy pozornosti
- poruchy chuti
- snížená paměť
- abnormální pocity, jako je snížená citlivost na dotek, pálení, brnění, mravenčení a svědění
- pocit slabosti
- bolest hlavy v důsledku ucpaných dutin
- ospalost
- třes
- zvýšené slzení očí
- nepravidelný srdeční tep, rychlý srdeční tep
- náhlé zarudnutí pokožky a pocit velkého horka
- nízký krevní tlak
- poruchy vnitřní sliznice nosu, podráždění hrdla
- akutní zánět slinivky břišní
- změna návyků souvisejících s vyprazdňováním stolice
- sucho v ústech
- inkontinence stolice, zvýšený objem stolice
- častá stolice
- porucha žaludku a střev, například porucha motility,
- krvácení z hemoroidů
- bolest při polykání
- porucha zvaná achalázie může způsobit, že dolní jícnový svěrač zůstává zavřený, což způsobuje potíže při polykání
- zvětšení příušní (čelistní) žlázy
- pocit neúplného vyprázdnění střev
- obstrukce žlučových cest
- zežloutnutí kůže, vnitřních orgánů a/nebo očního bělma
- potíže po chirurgickém odstranění žlučníku zvané postcholecystektomický syndrom
- žlučnickový záchvat, porucha žlučníku
- ztučnění jater

- alergický zánět kůže
- zvýšené pocení
- nadměrné ochlupení těla
- bolest, např. bolest zad, bolest kostí, bolest v boku, bolest v tříslech
- otok kloubů
- svalové křeče
- diskomfort nebo bolest svalů a kostí
- bolest paží a nohou
- otok měkké tkáně
- abnormální pocit nebo celkový pocit nemoci
- pocit změny tělesné teploty
- citlivost
- žízeň
- šelest na srdci
- zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti
- zvýšené krevní hladiny:
 - kreatinfosfokinázy
 - kreatininu
 - laktátdehydrogenázy
 - močoviny
 - inzulínu-podobného růstového faktoru
 - lipázy
 - tyroxinu

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit).

- srdeční porucha
- zvýšená hladina růstového hormonu v krvi
- nízký počet krevních destiček, což může potenciálně vést ke vzniku modřin nebo krvácení
- závažné alergické reakce nebo jiné alergické reakce
- abnormální srdeční rytmus
- zánět jater
- snížený průtok žlučvodů
- žloutenka
- kopřivka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mycapssa uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Mycapssa lze uchovávat mimo chladničku po dobu až 1 měsíce při teplotě do 25 °C, a poté je nutné tento léčivý přípravek zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mycapssa obsahuje

- Léčivou látkou je oktreotid. Jedna tobolka obsahuje oktreotid-acetát odpovídající 20 mg oktreotidu.
- Dalšími složkami jsou povidon, natrium-oktanoát, chlorid hořečnatý, polysorbát 80, -glycerol-monooktanoát, glycerol-trioktanoát, želatina, oxid titaničitý (E171), kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1), mastek, triethyl-citrát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hydrogenuhličitan sodný, natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 „Mycapssa obsahuje sodík“).

Jak přípravek Mycapssa vypadá a co obsahuje toto balení

Mycapssa jsou bílé enterosolventní tvrdé tobolky (enterosolventní tobolky). Jsou baleny v plastových/hliníkových blistrech v krabičce.

Velikost balení: 28 enterosolventních tvrdých tobolek

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.