

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mycapssa 20 mg cápsulas duras gastroresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura gastroresistente contiene acetato de octreotida equivalente a 20 mg de octreotida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastroresistente (cápsula gastroresistente)

Cápsulas de gelatina dura n. º0 con recubrimiento entérico de color blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mycapssa está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con acromegalia que hayan respondido y tolerado el tratamiento con análogos de la somatostatina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento puede iniciarse en cualquier momento tras la última inyección de análogo de la somatostatina y antes de se hubiera administrado la siguiente inyección. El tratamiento con el análogo de la somatostatina inyectable debe interrumpirse. El tratamiento debe iniciarse con una dosis 40 mg al día, administrados en dos dosis diarias de 20 mg. Durante el ajuste posológico, los niveles del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1) y los signos y síntomas del paciente deben supervisarse cada 2 semanas o según el criterio del médico, en función de los ajustes de las dosis que deban tenerse en cuenta. La dosis debe aumentarse en incrementos de 20 mg diarios para conseguir un control adecuado.

Las dosis diarias de 60 mg deben administrarse en una dosis de 40 mg por la mañana y otra dosis de 20 mg por la noche. Las dosis diarias de 80 mg deben administrarse en una dosis de 40 mg por la mañana y otra dosis de 40 mg por la noche.

La dosis máxima recomendada es de 80 mg al día.

Para los pacientes que reciben una dosis fija de Mycapssa, el control de los niveles de IGF-1 y la evaluación de los síntomas deben realizarse periódicamente según el criterio del médico.

Si los niveles de IGF-1 no se mantienen tras el tratamiento con la dosis máxima recomendada de 80 mg al día o si el paciente no tolera el tratamiento con Mycapssa, se debe sopesar la interrupción del tratamiento con este medicamento y que el paciente cambie a un tratamiento con otro análogo de la somatostatina.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de Mycapssa, se debe tomar la dosis lo antes posible y, al menos, 6 horas antes de la siguiente dosis programada; de lo contrario, no se debe tomar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No existen pruebas de que los pacientes de edad avanzada tratados con octreotida presenten una menor tolerabilidad o que precisen un ajuste de las dosis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de clase A o B en la escala Child Pugh. No se ha estudiado a pacientes de clase C en la escala Child Pugh. Al iniciar el tratamiento con Mycapssa, se recomienda un seguimiento riguroso de este tipo de pacientes.

En pacientes con cirrosis hepática, la semivida del medicamento puede aumentar, por lo que es necesario ajustar la dosis de mantenimiento.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave, moderada o leve. Se produce un aumento significativo en la exposición a la octreotida en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT). Los pacientes con IRT deben iniciar el tratamiento con 20 mg de Mycapssa al día. La dosis de mantenimiento debe ajustarse en función de los niveles de IGF-1, los signos y síntomas del paciente y su tolerabilidad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mycapssa en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas de Mycapssa deben tragarse sin masticar con un vaso de agua, al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir cualquier alimento. Para minimizar la variabilidad en cada paciente, se recomienda la toma periódica de cápsulas Mycapssa en relación con los alimentos todos los días (por ejemplo, se deberá tomar Mycapssa de forma periódica al menos 1 hora antes del desayuno y al menos 2 horas después de la cena; ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

Como los tumores pituitarios que secretan la hormona del crecimiento (GH) a veces pueden expandirse, lo que deriva en complicaciones graves (por ejemplo, alteración del campo visual), es esencial que se supervise con detenimiento a todos los pacientes. Si se observan indicios de expansión tumoral, se aconseja llevar a cabo procedimientos alternativos.

Los beneficios terapéuticos de una reducción de los niveles de GH y la regularización de la concentración de IGF-1 en las pacientes con acromegalia podrían restaurar su fertilidad. A las pacientes en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo adecuado, si fuera necesario, durante el tratamiento con octreotida (ver sección 4.6).

Debe vigilarse la función tiroidea de los pacientes que reciban un tratamiento prolongado con octreotida.

Durante el tratamiento con octreotida, la función hepática debe controlarse.

Complicaciones cardiovasculares

Se han notificado casos de bradicardia y arritmias derivadas del nódulo auriculoventricular (ver sección 4.8). Puede ser necesario ajustar la dosis de determinados medicamentos, como los betabloqueantes, los bloqueantes de canales de calcio o los agentes que controlan el equilibrio hidroelectrolítico (ver sección 4.5).

Complicaciones relacionadas con la vesícula biliar

Se han notificado casos de colestasis durante el tratamiento con octreotida. Esto podría estar asociado con la colecistitis (ver sección 4.8). Además, tras la comercialización del medicamento, se han notificado casos de colangitis como complicación de la colestasis en pacientes que reciben inyecciones de octreotida.

Durante el tratamiento con Mycapssa, se recomienda realizar ecografías de la vesícula biliar cada 6 y 12 meses.

Metabolismo de la glucosa

Debido a su acción inhibitoria contra la GH, el glucagón y la insulina, la octreotida puede afectar la regulación de la glucosa. La tolerancia posprandial a la glucosa puede verse afectada. Según lo notificado para los pacientes tratados con octreotida por vía subcutánea, en determinados casos puede inducirse un estado de hiperglucemia persistente como resultado de la administración crónica. También se han notificado casos de hipoglucemia.

Las necesidades de insulina de los pacientes que reciban un tratamiento para la diabetes mellitus de tipo I pueden reducirse con la administración de octreotida. En pacientes no diabéticos y con diabetes de tipo II con reservas de insulina parcialmente intactas, la administración de octreotida puede provocar aumentos posprandiales de la glucemia. Por lo tanto, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento contra la diabetes.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de las grasas alimenticias en algunos pacientes.

Se han observado niveles de vitamina B12 bajos y resultados anómalos en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. Se recomienda controlar los niveles de la vitamina B12 durante el tratamiento con Mycapssa en pacientes con antecedentes de carencia de esta vitamina.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, esto es, esencialmente exento de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Mycapssa

Se ha descubierto que la administración concomitante de Mycapssa con esomeprazol reduce la biodisponibilidad de Mycapssa. Los medicamentos que alteran el pH de la porción alta del tubo digestivo (por ejemplo, otros inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos) pueden alterar la absorción de Mycapssa y provocar una reducción de su biodisponibilidad. La administración concomitante de Mycapssa con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 o antiácidos puede requerir un aumento de las dosis de Mycapssa.

La administración concomitante de Mycapssa con metoclopramida disminuyó el valor de $C_{\text{máx}}$ y de AUC de la octreotida en torno a un 5% y 11% de media, respectivamente. Mycapssa deberá ajustarse según lo indicado para su efecto clínico/bioquímico.

La administración concomitante de Mycapssa con loperamida disminuyó el valor de $C_{\text{máx}}$ y de AUC de la octreotida en torno a un 9% y 3% de media, respectivamente. Mycapssa deberá ajustarse según lo indicado para su efecto clínico/bioquímico.

Efectos de Mycapssa sobre otros medicamentos

Existen múltiples mecanismos implicados, tales como la inhibición de las enzimas del citocromo P450 debido a la inhibición de la hormona de crecimiento, el retraso en la evacuación gástrica o el posible aumento de la permeabilidad en algunos casos, que pueden provocar interacciones farmacológicas. Así, las interacciones farmacológicas pueden variar entre medicamentos. En consecuencia, otros medicamentos que presenten un margen terapéutico estrecho deben emplearse con precaución y las dosis deben ajustarse según sea necesario.

En un estudio clínico se demostró, mediante la prueba de proporción de lactulosa/manitol, que los excipientes potenciadores de la permeabilidad transitoria (TPE[®]) que contiene su formulación aumentan la absorción intestinal de la octreotida a través del transporte paracelular (ver sección 5.1). No se han llevado a cabo estudios de interacción con otros fármacos que se transportan a través de la vía paracelular (por ejemplo, el alendronato o la desmopresina).

Puede ser necesario ajustar la dosis de determinados medicamentos, como los betabloqueantes, los bloqueantes de canales de calcio o los agentes que controlan el equilibrio hidroelectrolítico si se administran de manera concomitante con Mycapssa (ver sección 4.4).

La administración concomitante de hidroclorotiazida (HCTZ) y Mycapssa generó una disminución del 9% del valor de $C_{\text{máx}}$ y del 19% del valor de $AUC_{[0-5]}$ de la HCTZ. Podría ser necesario ajustar la dosis de HCTZ.

Podría ser necesario ajustar la dosis de insulina y de medicamentos antidiabéticos al administrar Mycapssa de forma concomitante (ver sección 4.4).

La administración concomitante de metformina y Mycapssa no produjo cambios significativos durante la exposición temprana a la metformina.

Se ha descubierto que la octreotida disminuye la absorción intestinal de la ciclosporina (disminución del 71% del valor de $C_{\text{máx}}$ y del 63% del valor de $AUC_{[inf]}$). Podría ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

Se ha descubierto que las inyecciones de octreotida retrasan la absorción intestinal de la cimetidina. Podría ser necesario ajustar la dosis de cimetidina.

La administración concomitante de inyecciones de octreotida y bromocriptina incrementa la biodisponibilidad de la bromocriptina. Podría ser necesario ajustar la dosis de bromocriptina.

La administración concomitante de lisinopril y Mycapssa incrementa la biodisponibilidad de lisinopril (aumento del 50% del valor de $C_{\text{máx}}$ y del 40% del valor de $AUC_{[0-12]}$). Podría ser necesario ajustar la dosis de lisinopril si se administra de manera concomitante con Mycapssa.

Se ha descubierto que la administración concomitante de digoxina y Mycapssa reduce la velocidad de absorción de la digoxina.

La administración concomitante de levonorgestrel y Mycapssa reduce la biodisponibilidad de levonorgestrel (disminución del 38% del valor de $C_{\text{máx}}$ y del 24% del valor de $AUC_{[0-5]}$), lo que puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen progestágenos (ver sección 4.6).

La administración concomitante de warfarina y Mycapssa no produjo cambios significativos durante la exposición temprana a la warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

A las pacientes en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo adecuado, si fuera necesario, durante el tratamiento con octreotida (ver sección 4.4).

La administración concomitante de Mycapssa y levonorgestrel reduce la biodisponibilidad del levonorgestrel (ver sección 4.5). La disminución de la biodisponibilidad puede reducir de forma potencial la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen progestágenos. Se debe aconsejar a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo no hormonal alternativo o un método anticonceptivo complementario si toman Mycapssa y anticonceptivos orales.

Embarazo

Se dispone de una cantidad limitada de datos sobre el uso de octreotida en mujeres embarazadas (menos de 300 casos) y en aproximadamente un tercio de los casos se desconoce el resultado de los embarazos. La mayoría de los informes se recibieron después de la comercialización de la octreotida y más del 50% de los embarazos que se vieron expuestos se dieron en pacientes con acromegalia. La mayoría de las mujeres estuvieron expuestas durante el primer trimestre del embarazo a dosis de octreotida que oscilaban entre los 100 y los 1200 microgramos al día administrados por vía subcutánea o entre 10 y 40 mg al mes de liberación prolongada. Se notificaron anomalías congénitas en aproximadamente el 4% de los embarazos con desenlace conocido. No se sospecha que exista una relación causal con la octreotida en estos casos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Mycapssa durante el embarazo (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si la octreotida se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han mostrado que la octreotida se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos. Mycapssa no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce si la octreotida afecta a la fertilidad humana. Se observó un descenso testicular tardío en la descendencia masculina de las madres tratadas durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, la octreotida no dañó la fertilidad de las ratas macho y hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Mycapssa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas si sienten mareos, astenia/fatiga o dolor de cabeza durante el tratamiento con Mycapssa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento con Mycapssa son principalmente trastornos gastrointestinales de leves a moderados. Los trastornos más frecuentes son el dolor abdominal, la diarrea y las náuseas. Se conoce que la frecuencia global de las reacciones adversas de carácter gastrointestinal disminuye a medida que pasa el tiempo, conforme continúa el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) enumeradas a continuación se han recopilado a partir de estudios clínicos y de la experiencia con respecto a la seguridad tras la comercialización de la octreotida.

Las reacciones adversas al fármaco se catalogan en base a la clasificación por órganos y sistemas de acuerdo con la siguiente categorización: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos conocidos).

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Experiencia con respecto a la seguridad tras la comercialización (frecuencia no conocida)
Infecciones e infestaciones			Diverticulitis, gastroenteritis, gastroenteritis viral, herpes bucal	
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)			Hemangioma hepático	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucocitopenia	Trombocitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxis*, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad*
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo*, trastorno tiroideo (por ejemplo, disminución de la hormona estimulante de la tiroides, disminución de la T4 total y disminución de la T4 libre*)		

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Experiencia con respecto a la seguridad tras la comercialización (frecuencia no conocida)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia**	Hipoglucemia**, alteración de la glucosa en ayunas**, anorexia*	Disminución del apetito, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, deshidratación*	
Trastornos psiquiátricos			Agitación, ansiedad, depresión, desorientación, alucinación auditiva, alucinación visual, insomnio, estado de ánimo alterado, altibajos emocionales	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea**	Mareo	Sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, trastorno de la atención, disgeusia, hipoestesia, trastornos de memoria, parestesia, presíncope, cefalea sinusal, somnolencia, temblor	
Trastornos oculares			Aumento del lagrimeo	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos		Bradicardia**	Arritmia derivada del nódulo auriculoventricular, taquicardia*	Trastornos cardíacos, arritmias*
Trastornos vasculares			Sofocos, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*	Trastorno de la mucosa nasal, irritación de la garganta	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Experiencia con respecto a la seguridad tras la comercialización (frecuencia no conocida)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento**, flatulencias**	Dispepsia, vómitos, hinchazón abdominal*, esteatorrea*, heces blandas**, heces pálidas**, malestar abdominal, distensión abdominal, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Pancreatitis aguda, cambio de los hábitos intestinales, boca seca, incontinencia fecal, aumento del volumen fecal, defecaciones frecuentes, trastorno gastrointestinal, discinesia gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, odinofagia, acalasia esofágica, parotidomegalia, tenesmo rectal	
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis**	Colecistitis**, barro biliar*, hiperbilirrubinemia*	Obstrucción del conducto biliar, ictericia, síndrome poscolecistectomía, cólico biliar, trastorno de la vesícula biliar, esteatosis hepática	Hepatitis aguda sin colestasis*, hepatitis colestásica*, colestasis*, ictericia colestásica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito**, erupción**, alopecia*	Dermatitis alérgica, hiperhidrosis, hipertrichosis	Urticaria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	Dolor de espalda, dolor óseo, dolor en los riñones, dolor en las ingles, inflamación articular, espasmos musculares, molestias musculoesqueléticas, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, inflamación de los tejidos blandos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración ¹		Astenia, fatiga, hinchazón periférica	Sensación anómala, sensación de cambio de temperatura corporal, malestar general, dolor, dolor a la palpación, sed	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Experiencia con respecto a la seguridad tras la comercialización (frecuencia no conocida)
Exploraciones complementarias		Pruebas funcionales hepáticas elevadas ²	Aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la urea en sangre, soplo cardíaco, frecuencia cardíaca irregular, aumento del factor de crecimiento insulinoide, aumento de la lipasa, aumento de la tiroxina, disminución de peso, aumento de peso	Aumento del nivel de la hormona del crecimiento en sangre

*Estas reacciones adversas no se observaron con Mycapssa. Sus frecuencias se establecieron en base a los datos obtenidos a partir de la octreotida inyectable

**Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes notificadas con más frecuencia en el caso de la octreotida inyectable en comparación con Mycapssa

¹ Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron como RAM muy frecuentes en el caso de la octreotida inyectable. Dado que Mycapssa está indicado solo para administración por vía oral, esta RAM no se incluye en la tabla

² En el caso de la octreotida inyectable, se notificaron niveles elevados de las transaminasas como una RAM frecuente, además de niveles elevados de fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa tras la comercialización (frecuencia no conocida)

Descripción de reacciones adversas concretas

Reacciones relacionadas con la vesícula biliar

Se ha demostrado que los análogos de somatostatina inhiben la contractibilidad de la vesícula biliar y reducen la secreción de la bilis, lo que puede provocar anomalías en la vesícula biliar o barro biliar. Si se producen cálculos biliares, estos suelen ser asintomáticos. Los cálculos sintomáticos deben tratarse con ácidos biliares para su disolución o mediante cirugía.

Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa que se manifiesta con los análogos de la somatostatina. Los cambios en términos de ECG observados con la octreotida incluyen una prolongación del intervalo QT, desviaciones de los ejes, repolarización precoz, bajo voltaje, transición de las ondas R/S, progresión precoz de la onda R y cambios en las ondas ST-T no específicos. No se ha establecido la relación entre estos eventos y la octreotida porque muchos de estos pacientes padecen enfermedades cardíacas preexistentes (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se ha notificado un número reducido de sobredosis accidentales por inyecciones de octreotida en adultos y niños. En adultos, las dosis variaron entre los 2.400 y los 6.000 microgramos/día, administrados por perfusión continua (entre 100 y 250 microgramos/hora) o por vía subcutánea (1.500 microgramos tres veces al día). Entre los acontecimientos adversos notificados, encontramos arritmia, hipotensión, parada cardíaca, hipoxia cerebral, pancreatitis, esteatosis hepática, diarrea, debilidad, letargo, pérdida de peso, hepatomegalia y acidosis láctica.

En niños, las dosis variaron entre los 50 y los 3.000 microgramos/día, administrados por perfusión continua (entre 2,1 y 500 microgramos/hora) o por vía subcutánea (entre 50 y 100 microgramos). El único acontecimiento adverso notificado fue una hiperglucemia leve.

No se han registrado acontecimientos adversos inesperados en pacientes con cáncer que reciben octreotida por vía subcutánea en dosis de entre 3.000 y 30.000 microgramos/día en dosis divididas.

El control de la sobredosis se hará en base a los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas pituitarias e hipotalámicas y análogos, somatostatina y análogos, código ATC: H01CB02

Mecanismo de acción

La octreotida es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina natural, con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción significativamente superior. Inhibe la secreción patológicamente aumentada de la GH y de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endocrino gastroenteropancreático (GEP).

En animales, la octreotida es un inhibidor de la liberación de la insulina, del glucagón y de la GH más potente que la somatostatina, con una selectividad superior para supresión del glucagón y la GH.

En sujetos sanos, se ha demostrado que la octreotida inhibe:

- la liberación de GH estimulada por arginina, ejercicio e hipoglucemia inducida por insulina;
- la liberación posprandial de insulina, glucagón, gastrina y otros péptidos del sistema endocrino GEP, además de la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina;
- la liberación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) inducida por la hormona liberadora de TSH (TRH).

A diferencia de la somatostatina, la octreotida inhibe la secreción de la GH preferentemente sobre la insulina y su administración no está seguida por una hipersecreción hormonal de rebote (es decir, de la GH en el caso de los pacientes con acromegalia).

Efectos farmacodinámicos

En un estudio de una sola dosis llevado a cabo en voluntarios sanos, se observó una inhibición de la GH en todos los sujetos que recibieron Mycapssa, en comparación con sus niveles de GH antes de recibir el medicamento.

En un estudio diseñado para evaluar la duración del aumento de la permeabilidad intestinal inducido por Mycapssa, se observó un aumento de la permeabilidad paracelular 2 horas después de la administración de Mycapssa, que regresó a los valores iniciales 5 horas y media después de la administración del medicamento. La permeabilidad inducida por Mycapssa es completamente reversible dentro de este plazo.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Mycapssa en pacientes con acromegalia se establecieron en tres estudios clínicos de fase 3: un estudio comparativo con tratamiento activo de 9 meses de duración, aleatorizado y abierto, precedido por una fase de preinclusión de 6 meses (OOC-ACM-302); un estudio comparativo con placebo de 9 meses de duración, aleatorizado y doble ciego (OOC-ACM-303); y un estudio comparativo con valores de referencia de 7 meses de duración y (CH-ACM-01). Los tres fueron estudios con cambio de tratamiento que se llevaron a cabo en pacientes con acromegalia que habían respondido al tratamiento con análogos inyectables de la somatostatina. Los tres estudios incluían fases de extensión abiertas opcionales. En los tres estudios, la dosis inicial de Mycapssa fue de 40 mg (20 mg por la mañana y 20 mg por la noche). Se permitió el aumento de la dosis de Mycapssa a una dosis de 60 mg durante el ajuste posológico (40 mg por la mañana y 20 mg por la noche) y a una dosis máxima de 80 mg diarios (40 mg por la mañana y 40 mg por la noche) hasta que se consideró que los pacientes estaban controlados adecuadamente en función de los resultados bioquímicos o el razonamiento clínico. A continuación, los pacientes mantuvieron su dosis objetivo hasta el final del tratamiento.

Estudio OOC-ACM-302

En el estudio comparativo con tratamiento activo (OOC-ACM-302), 146 pacientes iniciaron el tratamiento de preinclusión con Mycapssa dentro del intervalo de administración de dosis habitual a partir de la última inyección de un análogo de la somatostatina. El valor de referencia medio de IGF-1 fue de 0,9 veces el límite superior de normalidad (LSN). 116 pacientes (79,5%) completaron la fase de preinclusión de 6 meses; 30 pacientes (20,5%) abandonaron. Los motivos más frecuentes de abandono durante la fase de preinclusión fueron el fracaso del tratamiento (5,5%) y la presencia de acontecimientos adversos (9,6%; principalmente, acontecimientos gastrointestinales de leves a moderados).

De los 146 pacientes incluidos, 92 pacientes (63,0%) completaron la fase de preinclusión y quedaron controlados desde el punto de vista bioquímico (definidos como un valor de IGF-1 de $\leq 1,3$ veces con respecto al LSN y una GH de $< 2,5$ ng/ml). Estos pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para continuar el tratamiento con Mycapssa o volver a su tratamiento anterior con análogos inyectables de somatostatina.

La variable principal de la eficacia del estudio OOC-ACM-302 fue la proporción de pacientes que se controlaron desde el punto de vista bioquímico a lo largo de la fase del tratamiento comparativo aleatorizado (RCT, en inglés) de 9 meses de duración. Se consideró que un paciente estaba controlado desde el punto de vista bioquímico si la media ponderada en el tiempo del valor de IGF-1 a partir de todas las mediciones de IGF-1 durante la fase de RCT era $< 1,3$ veces el LSN.

El 90,9% de los pacientes tratados con Mycapssa frente al 100% de los pacientes tratados con análogos de la somatostatina inyectables estaban controlados desde el punto de vista bioquímico a lo largo de la fase de RCT. La variable principal cumplió con el criterio de no inferioridad del -20% especificado previamente (ver Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la variable principal del estudio OOC-ACM-302

	Mycapssa (N = 55)	Análogos inyectables de la somatostatina (N = 37)
Análisis primario		
Controlado desde el punto de vista bioquímico ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Diferencia en proporciones ajustadas ²	-9,1	
IC del 95%	(-19,9, 0,5)	

¹ Definido como la media ponderada en el tiempo del valor de IGF-1 a partir de todas las mediciones de IGF-1 durante la fase de RCT < 1,3 veces el LSN

² El ajuste de la diferencia y el IC se obtuvieron mediante el uso del método de MN estratificado IC = intervalo de confianza; IGF-1 = factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; MN = Miettinen y Nurminen; RCT = tratamiento comparativo aleatorizado; LSN = límite superior de normalidad

La Tabla 3 incluye datos sobre los síntomas de la acromegalia activos notificados durante las fases de preinclusión y de RCT del estudio OOC-ACM-302.

Tabla 3. Proporción de pacientes con síntomas de acromegalia activos en pacientes que participaron en la fase de tratamiento comparativo aleatorizado del estudio OOC-ACM-302

	Fase de preinclusión		Fase de RCT	
	Valores de referencia, en periodo de preinclusión Análogos inyectables de la somatostatina % (N = 92)	Fin del periodo de preinclusión Mycapssa % (N = 92)	Fin del RCT Análogos inyectables de la somatostatina % (N = 37)	Fin del RCT Mycapssa % (N = 55)
Síntoma				
Dolor de articulaciones	71	62	70	60
Inflamación de las extremidades	47	33	41	42
Sudoración	50	42	54	38
Cansancio	75	64	65	64
Cefalea	50	48	43	53

RCT = tratamiento comparativo aleatorizado

Estudio OOC-ACM-303

El estudio comparativo con placebo OOC-ACM-303 incluyó a 56 pacientes. El valor de referencia medio de IGF-1 fue 0,8 veces el LSN. La variable principal de la eficacia fue la proporción de pacientes con dosis ajustadas de somatostatina que mantuvieron la respuesta bioquímica definida de manera similar a los criterios de inclusión como un nivel de IGF-1 inferior o igual al LSN al final de los 9 meses de tratamiento. El 58,2% de los pacientes tratados con Mycapssa mantuvieron la respuesta bioquímica, frente al 19,4% de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,0079$; ver Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de la variable principal del estudio OOC-ACM-303

	Mycapssa (N = 28)	Placebo (N = 28)
Respuesta bioquímica mantenida ¹ , proporciones ajustadas ²	58,16	19,42
Diferencia en proporciones ajustadas ²	38,74	
IC del 95%	(10,68, 59,90)	
Valor p	0,0079	

¹ Definida como el valor medio de IGF-1 de ≤ 1 el LSN tras 9 meses de tratamiento. El abandono temprano se consideró una falta de respuesta.

² Ajustado para el grupo de tratamiento, la dosis de SRL inicial y el nivel de IGF-1 inicial
IC = intervalo de confianza; IGF-1 = factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; SRL = ligando receptor de la somatostatina; LSN = límite superior de normalidad

Estudio CH-ACM-01

El estudio comparativo con valores de referencia CH-ACM-01 incluyó a 151 pacientes. El valor de referencia medio de IGF-1 fue 0,9 veces el LSN. La variable principal de la eficacia fue la proporción de pacientes que respondieron al final de la fase principal de tratamiento de 7 meses. La respuesta quedó definida de manera similar a los criterios de inclusión, ya que los niveles de IGF-1 fueron 1,3 veces inferiores al LSN y los niveles de GH fueron inferiores a 2,5 ng/ml. En total, el 64,9% de los pacientes respondieron al final de la fase de tratamiento principal (ver Tabla 5).

Tabla 5. Resultados del criterio principal de valoración del estudio CH-ACM-01

	Mycapssa (N = 151)
Pacientes que respondieron ¹ , n (%)	98 (64,9)
IC exacto del 95% por % ²	(58,4, 74,2)

¹ Definido como un valor de IGF-1 de $< 1,3$ veces el LSN (ajustado para la edad y el sexo) y un valor de secreción integrada de GH en 2 horas de $< 2,5$ ng/ml tras 7 meses de tratamiento (análisis según la imputación de la última observación realizada)

² Obtenido mediante el método exacto de Clopper-Pearson

CI = intervalo de confianza; GH = hormona del crecimiento; IGF-1 = factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; LSN = límite superior de normalidad

Las puntuaciones individuales de los síntomas para la inflamación de las extremidades y para el dolor articular mostraron una mejoría estadísticamente significativa al final del periodo de tratamiento con Mycapssa en comparación con el valor de referencia al recibir un tratamiento con análogos de la somatostatina inyectables ($p = 0,0165$ y $p = 0,0382$, respectivamente).

Población pediátrica

Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La octreotida administrada por vía oral se absorbe en los intestinos por la ruta paracelular. Los excipientes potenciadores de la permeabilidad transitoria (TPE[®]) presentes en su formulación facilitan la absorción de la octreotida. Un estudio clínico demostró, mediante la prueba de proporción de lactulosa/manitol, que los excipientes TPE aumentan la absorción intestinal a través de la ruta paracelular (ver sección 4.5). El incremento en la permeabilidad fue transitorio y reversible (ver sección 5.1).

En sujetos sanos, la exposición sistémica de una sola dosis por vía oral de Mycapssa (20 mg de acetato de octreotida), medida según el AUC, fue de entre el 95 y el 100% con respecto a la de una sola dosis de acetato de octreotida por vía subcutánea (0,1 mg de acetato de octreotida), lo que indica una exposición comparable. Los picos de octreotida ($C_{m\acute{a}x}$) fueron entre un 22 y un 33% inferiores tras la administración por vía oral en comparación con la administración por vía subcutánea. El tiempo de absorción fue mayor tras la administración por vía oral que tras la administración por vía subcutánea. Los picos de concentraciones se alcanzaron a una mediana de entre 1,67 y 2,5 horas tras la administración por vía oral y después de media hora tras la administración por vía subcutánea.

Tras la administración de una dosis única de Mycapssa, la exposición sistémica de octreotida en sujetos sanos aumentó de forma proporcional a la dosis para dosis de entre 3 y 40 mg. En pacientes con acromegalia, se produjo un aumento relacionado con la dosis en las concentraciones plasmáticas de octreotida promedio tras la administración crónica de Mycapssa en 40 mg (20 mg dos veces al día), 60 mg (40 mg por la mañana/20 mg por la noche) y 80 mg (40 mg dos veces al día).

Efecto de los alimentos en la absorción oral

En un estudio con voluntarios sanos, la administración de 20 mg de Mycapssa con alimentos provocó una disminución aproximada del 90% en el nivel de absorción. Se observó que la ingesta de comidas completas ricas en grasas 1 hora antes o 2 horas después de la dosis reducía significativamente la absorción de Mycapssa (ver sección 4.2).

En todos los estudios de fase 3, las cápsulas de Mycapssa se tomaron al menos 1 hora antes o al menos 2 horas después de ingerir cualquier alimento.

Distribución

Tras la inyección subcutánea, el volumen de distribución es de 0,27 l/kg y su eliminación total es de 160 ml/min. La unión a proteínas plasmáticas asciende al 65%. La cantidad de octreotida unida a células sanguíneas es insignificante.

Eliminación

La semivida de eliminación tras la administración subcutánea es de 100 minutos. La mayor parte del péptido se elimina a través de las heces, mientras que aproximadamente el 32% se excreta de forma inalterada en la orina.

La semivida tras la administración única por vía oral de Mycapssa fue similar a la de la administración por vía subcutánea (2,66 horas y 2,27 horas, respectivamente).

En pacientes con acromegalia, la eliminación tras el tratamiento crónico fue ligeramente más lenta que la observada en voluntarios sanos, con valores de semivida medios aparentes en equilibrio de entre 3,2 y 4,5 horas en las distintas dosis (20 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg). La eliminación se completa aproximadamente 48 horas después de administrar la última dosis en pacientes que han alcanzado niveles plasmáticos en equilibrio.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición en sujetos con insuficiencia renal grave (filtración glomerular estimada de entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²) no difirió significativamente de la de los sujetos de control sanos correspondientes. Los sujetos con insuficiencia renal terminal (IRT) que requirieron diálisis mostraron concentraciones plasmáticas promedio más altas que aquellos con insuficiencia renal grave con valores medios más altos para los picos de la concentración plasmática, exposición (AUC) y semivida. Esto es coherente con un efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a la octreotida (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática, la capacidad de eliminación puede verse reducida, pero esto no es así en pacientes con esteatosis hepática.

Las propiedades farmacocinéticas de la octreotida tras la administración de 10 mg o 20 mg de Mycapssa en sujetos con cirrosis compensada e hipertensión portal (clases A o B en la escala Child Pugh) fueron comparables a las propiedades farmacocinéticas registradas en voluntarios sanos (ver sección 4.2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de clases A o B en la escala Child Pugh.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios sobre toxicología reproductiva, carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicología en dosis agudas y repetidas del acetato de octreotida en animales no indicaron ningún problema de seguridad específico para los humanos.

En los estudios en materia de reproducción del acetato de octreotida realizados en animales no se encontraron pruebas de efectos teratógenos, embrionarios/fetales u otros efectos reproductivos como consecuencia de las dosis de octreotida administradas a los progenitores de hasta 1 mg/kg/día. Se observó cierto retardo en el crecimiento fisiológico de la descendencia de las ratas que fue transitorio y atribuible a la inhibición de la GH causada por un exceso de la actividad farmacodinámica (ver sección 4.6).

No se realizaron estudios específicos en ratas jóvenes. En los estudios de desarrollo prenatal y posnatal, se observó una reducción en el crecimiento y en la maduración de la primera generación (G1) de descendientes de madres que recibieron octreotida durante todo el periodo de embarazo y lactancia. Se observó un descenso testicular tardío en los descendientes de G1, aunque la fertilidad de las crías macho de G1 afectadas fue normal. Por este motivo, las observaciones mencionadas anteriormente fueron transitorias y se consideraron consecuencia de la inhibición de la GH.

Carcinogenicidad/toxicidad crónica

En ratas que recibieron acetato de octreotida en dosis diarias por vía subcutánea de hasta 1,25 mg/kg por peso corporal, se observaron fibrosarcomas, especialmente en una serie de machos en el lugar de la inyección subcutánea tras 52, 104 y 113/116 semanas. Algunas ratas de control también desarrollaron tumores locales. Sin embargo, el desarrollo de estos tumores se atribuyó a trastornos fibroplásicos producidos por los efectos irritantes continuados en los sitios de inyección, potenciados por el ácido láctico/manitol como excipientes. Esta reacción tisular no específica parece ser específica de las ratas. No se observaron lesiones neoplásicas en ratones que recibieron inyecciones subcutáneas diarias de octreotida en dosis de hasta 2 mg/kg durante 98 semanas, en perros tratados con dosis diarias de octreotida por vía subcutánea durante 52 semanas ni en macacos tratados por vía oral con 20 mg/día de octreotida (cápsulas de octreotida) durante 9 meses.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Povidona
Caprilato de sodio
Cloruro de magnesio
Polisorbato 80
Monocaprilato de glicerilo
Tricaprilato de glicerilo
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1)
Talco

Citrato de trietilo
Sílice, anhídrido coloidal
Bicarbonato de sodio
Laurilsulfato de sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 y 8 °C). No congelar.

Mycapssa puede mantenerse fuera de refrigeración hasta 1 mes por debajo de los 25 °C. Transcurrido este tiempo, el medicamento debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de policlorotrifluoretileno [PCTFE]/polietileno [PE]/policloruro de vinilo [PVC]-aluminio.

Tamaño de envase de 28 cápsulas duras gastroresistentes.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe indicar a los pacientes que retiren las cápsulas del blíster con cuidado presionando la parte superior o inferior de la cápsula, sin ejercer presión sobre el centro de esta, ya que podría dañarse. Si una cápsula está agrietada o rota, se debe recomendar a los pacientes que la tiren y extraigan una nueva del blíster.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1690/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mycapssa 20 mg cápsulas duras gastroresistentes
octreotida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene acetato de octreotida equivalente a 20 mg de octreotida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

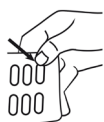
Cápsulas duras gastroresistentes
28 cápsulas duras gastroresistentes

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Cómo retirar la cápsula:



Presione CON CUIDADO la parte superior o inferior de la cápsula.



NO presione el centro de la cápsula.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Durante su uso, Mycapssa puede conservarse a una temperatura máxima de 25 °C durante 1 mes.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublín 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1690/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Mycapssa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mycapssa 20 mg cápsulas gastroresistentes
octreotida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Mycapssa 20 mg cápsulas duras gastroresistentes octreotida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mycapssa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mycapssa
3. Cómo tomar Mycapssa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mycapssa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mycapssa y para qué se utiliza

Mycapssa contiene el principio activo octreotida. La octreotida es una forma sintética de la somatostatina, una sustancia natural que controla la liberación de la hormona del crecimiento humano. La octreotida actúa de la misma manera que la somatostatina, pero su acción es más duradera, por lo que no es necesario tomarla con tanta frecuencia.

Mycapssa se utiliza para el tratamiento de mantenimiento en adultos con acromegalia, una enfermedad en la que el cuerpo produce la hormona del crecimiento en exceso. Se emplea en pacientes en los que ya se ha demostrado que el tratamiento con medicamentos como la somatostatina es beneficioso.

Normalmente, la hormona del crecimiento regula el crecimiento de los tejidos, los órganos y los huesos. Debido a la acromegalia, el aumento de la producción de la hormona del crecimiento (por lo general, a raíz de un tumor no canceroso en la glándula pituitaria) provoca un sobrecrecimiento de los huesos y de ciertos tejidos además de síntomas como cefalea, sudoración excesiva, entumecimiento de manos y pies, cansancio y dolor articular. El tratamiento con Mycapssa puede aliviar estos síntomas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mycapssa

No tome Mycapssa

- si es alérgico a la octreotida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Mycapssa o durante el tratamiento si padece:

- **problemas cardíacos o de circulación**, ya que el medicamento puede afectar a la frecuencia cardíaca y la regularidad de los latidos.
- **problemas de la vesícula biliar**. La octreotida puede provocar la formación de cálculos biliares. Para comprobarlo, su médico le recomendará la realización de ecografías, normalmente cada 6 o 12 meses, mientras reciba un tratamiento con este medicamento.

- **diabetes**, ya que Mycapssa puede afectar a sus niveles de azúcar en sangre. Durante un uso prolongado del medicamento, pueden producirse aumentos persistentes de los niveles de azúcar en sangre. También se han notificado niveles bajos de azúcar en sangre. Por lo tanto, es posible que su médico le recomiende vigilar los niveles de azúcar en sangre y su tratamiento para la diabetes.
Si padece diabetes de tipo I y recibe un tratamiento con insulina, es posible que sus dosis deban reducirse durante el tratamiento con Mycapssa.
- **carencia de vitamina B12** o la ha padecido anteriormente. Si cuenta con antecedentes de carencia de vitamina B12, es posible que su médico quiera controlar los niveles de esta vitamina de forma periódica durante el tratamiento con Mycapssa, ya que puede reducir sus niveles de esta vitamina en sangre.

Seguimiento durante el tratamiento

Los tumores de la glándula pituitaria que producen un exceso de la hormona del crecimiento y que provocan la acromegalia a veces se expanden, lo que causa complicaciones graves, como problemas visuales. Es esencial que se someta un seguimiento por un posible crecimiento tumoral mientras toma Mycapssa. Si aparecen indicios de expansión tumoral, es posible que su médico le recete un tratamiento diferente.

Durante el tratamiento, su médico comprobará de forma periódica la función hepática y también su función tiroidea si el tratamiento con Mycapssa se extiende en el tiempo.

Niños y adolescentes

Mycapssa no está indicado para niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que su seguridad y su eficacia en este grupo de edad se desconocen.

Otros medicamentos y Mycapssa

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Indique a su médico si está tomando los siguientes medicamentos, ya que podrían influir en el funcionamiento de Mycapssa:

- medicamentos que controlan o reducen el jugo gástrico
- metoclopramida: un medicamento para el tratamiento de las náuseas y los vómitos
- loperamida: un medicamento para el tratamiento de la diarrea

Además, indique a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que podrían verse afectados si se usan en combinación con Mycapssa. Si toma estos medicamentos, es posible que su médico tenga que ajustar sus dosis:

- medicamentos llamados betabloqueantes, utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, de enfermedades cardíacas o de otras enfermedades
- medicamentos llamados bloqueantes de canales de calcio, utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial o de enfermedades cardíacas
- hidroclorotiazida: un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial y la inflamación de tejidos causada por un exceso de líquidos
- quinidina: un medicamento para el tratamiento de personas con un ritmo cardíaco irregular
- lisinopril: un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial y otras enfermedades cardíacas y renales específicas
- digoxina: un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y los latidos irregulares
- medicamentos para el tratamiento del equilibrio hidroelectrolítico
- insulina u otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes
- ciclosporina: un medicamento para inhibir el rechazo de los trasplantes y tratar enfermedades cutáneas graves y la inflamación ocular y articular grave

- bromocriptina: un medicamento para el tratamiento del Parkinson y otras enfermedades (por ejemplo, tumores pituitarios) y para facilitar el cese de la lactancia
- anticonceptivos orales, como las píldoras anticonceptivas: un medicamento indicado para prevenir el embarazo o para tratar los sangrados menstruales intensos
Mycapssa puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales que contengan progestágenos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Como precaución, evite tomar Mycapssa durante el embarazo y la lactancia, ya que la información sobre el uso de Mycapssa durante el embarazo y la lactancia es limitada.

Las mujeres fértiles deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Mycapssa. Hable con su médico sobre cuáles son los métodos adecuados, ya que Mycapssa puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen progestágenos. Por lo tanto, si utiliza este tipo de anticonceptivos, le recomendamos que utilice otros métodos anticonceptivos no hormonales o que emplee un método de anticonceptivo complementario mientras toma Mycapssa.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Mycapssa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, evite conducir o utilizar máquinas si su capacidad de reacción se ve reducida debido a efectos secundarios, como mareos, debilidad/fatiga o cefaleas.

Mycapssa contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, prácticamente no contiene sodio.

3. Cómo tomar Mycapssa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis **inicial recomendada es de 1 cápsula dos veces al día.**

El médico aumentará gradualmente la dosis en incrementos de 1 cápsula al día para controlar de manera adecuada su enfermedad, hasta alcanzar una dosis diaria **máxima** recomendada de **4 cápsulas**. Su médico controlará sus síntomas y los niveles de una sustancia llamada «factor de crecimiento insulinoide» cada 2 semanas, aproximadamente, después de cada aumento con el objetivo de comprobar cómo responde su organismo a la nueva dosis y encontrar la dosis adecuada para usted.

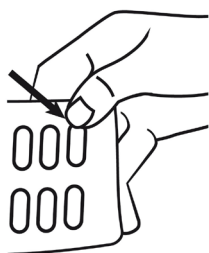
Su médico revisará estos síntomas con menos frecuencia una vez que esté tomando una dosis diaria regular. Durante estas revisiones, su médico se asegurará de que el medicamento siga funcionando correctamente.

Forma de administración

Tome siempre este medicamento siguiendo las instrucciones de su médico. Trague las cápsulas de Mycapssa sin masticar con un vaso de agua, al menos 1 hora antes o 2 horas después de ingerir cualquier alimento. Se recomienda seguir una rutina para tomar Mycapssa que siga los horarios de comida (por ejemplo, tomar Mycapssa de forma periódica al menos 1 hora antes del desayuno y al menos 2 horas después de la cena).

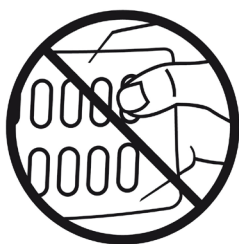
Cómo retirar una cápsula del blíster:

Presione CON CUIDADO la parte superior o inferior de la cápsula.



NO presione el centro de la cápsula. Esto podría dañarla.

Si una cápsula está agrietada o rota, deséchela y saque otra cápsula.



Si toma más Mycapssa del que debe

Si, de forma accidental, toma más Mycapssa de lo que debe, deje de tomar el medicamento y hable con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Mycapssa

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Administre la dosis lo antes posible, siempre y cuando se haga al menos 6 horas antes de la siguiente dosis programada. De lo contrario, no tome la dosis olvidada y tome la siguiente dosis en el momento habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Mycapssa

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo antes con su médico. Si deja de tomar Mycapssa, es posible que los síntomas de la acromegalia vuelvan.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden producirse efectos secundarios con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de una de cada diez personas)

- dolor abdominal
- diarrea
- náuseas
- hiperglucemia
- cefalea
- estreñimiento
- flatulencias
- cálculos biliares

Frecuentes (pueden afectar a hasta una de cada diez personas)

- mareo
- molestias o distensión abdominal

- indigestión
- inflamación de la mucosa gástrica
- enfermedad causada por el reflujo de los jugos gástricos
- vómitos
- dolor de articulaciones
- debilidad, fatiga
- hinchazón de brazos o piernas
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas
- hipoglucemia
- heces pálidas o blandas
- pérdida de apetito
- ritmo cardíaco lento
- dificultad para respirar
- exceso de grasa en las heces
- inflamación aguda de la vesícula biliar
- espesamiento de la bilis
- aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, un producto de desecho derivado de la descomposición de los glóbulos rojos
- picor, erupción
- pérdida de pelo
- problemas tiroideos

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta una de cada 100 personas)

- inflamación de bolsas anómalas en la pared del intestino grueso
- inflamación del estómago y de la mucosa del colon
- herpes (úlceras) de la mucosa bucal
- tumor no agresivo en los vasos sanguíneos hepáticos
- reducción del número de glóbulos blancos
- disminución del apetito
- diabetes mellitus
- deshidratación
- altos valores de triglicéridos en sangre
- inquietud
- ansiedad
- depresión, desorientación, estado de ánimo alterado, cambios de humor
- alucinación auditiva, alucinación visual
- dificultades para dormir
- dolor, entumecimiento y hormigueo en la muñeca o la mano
- trastorno de la atención
- trastorno del gusto
- disminución de la memoria
- sensaciones anómalas, como falta de tacto, ardor, pinchazos, hormigueo y picor
- sensación de desmayo
- cefalea debido al bloqueo sinusal
- somnolencia
- temblores
- aumento del flujo de lágrimas
- latidos irregulares, latidos rápidos
- enrojecimiento repentino de la piel y sensación de calor
- hipotensión arterial
- trastorno del revestimiento interior de la nariz, irritación de la garganta
- inflamación aguda del páncreas
- cambio de los hábitos intestinales
- sequedad bucal
- incontinencia fecal, mayor producción de heces
- defecaciones frecuentes
- trastorno estomacal e intestinal, como discinesia

- hemorroides sangrantes (almorranas)
- dolor al tragar
- un trastorno llamado acalasia, que puede causar que el esfínter esofágico inferior permanezca cerrado, lo que dificulta la deglución
- ensanchamiento de la glándula parótida
- sensación de vaciado intestinal incompleto
- obstrucción del conducto biliar
- amarilleamiento de la piel, órganos internos o blanco de los ojos
- molestias tras la extirpación quirúrgica de la vesícula biliar, llamadas «síndrome poscolecistectomía»
- dolor en la vesícula biliar, trastorno de la vesícula biliar
- hígado graso
- inflamación alérgica de la piel
- aumento de la sudoración
- exceso de vello corporal
- dolor de espalda, dolor óseo, dolor lumbar, dolor inguinal
- inflamación articular
- espasmos musculares
- malestar o dolor muscular y de los huesos
- dolor en brazos y piernas
- inflamación de los tejidos blandos
- sensación anómala o de malestar
- sensación de cambio de temperatura corporal
- dolor a la palpación
- sed
- soplo cardíaco
- aumento o disminución de peso
- aumento de los niveles en sangre de:
 - creatina fosfocinasa
 - creatinina
 - lactato deshidrogenasa
 - urea
 - factor de crecimiento insulinoide
 - lipasa
 - tiroxina

No conocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- trastorno cardíaco
- aumento de los niveles en sangre de la hormona del crecimiento
- niveles bajos de plaquetas, lo que podría provocar hematomas o hemorragias
- reacciones alérgicas graves u otras reacciones alérgicas
- ritmos cardíacos anómalos
- inflamación hepática
- reducción del flujo biliar
- ictericia
- urticaria

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mycapssa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 y 8 °C). No congelar.

Mycapssa puede mantenerse fuera de refrigeración hasta 1 mes, pero no debe almacenarse a una temperatura superior a 25 °C. Transcurrido este periodo, el medicamento debe desecharse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Mycapssa

- El principio activo es la octreotida. Una cápsula contiene acetato de octreotida equivalente a 20 mg de octreotida.
- Los demás excipientes son povidona, caprilato de sodio, cloruro de magnesio, polisorbato 80, monocaprilato de glicerilo, tricaprilato de glicerilo, gelatina, dióxido de titanio (E171), copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), talco, citrato de trietilo, sílice, anhídrido coloidal, bicarbonato de sodio, laurilsulfato de sodio (ver sección 2 «Mycapssa contiene sodio»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Mycapssa se presenta en cápsulas duras gastroresistentes (cápsula gastroresistente) de color blanco. Se envasan en blísteres de plástico/aluminio, en una caja de cartón.

Tamaño del envase: 28 cápsulas duras gastroresistentes

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublín 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.