

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycapssa 20 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää oktreotidiasetaattia, joka vastaa 20 mg oktreotidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli (enterokapseli)

Valkoinen, koon 0 enteropäällysteinen kova liivatekapseli

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mycapssa on tarkoitettu ylläpitohoitoon aikuisilla akromegaliapotilailla, joilla on riittävä vaste ja sieto somatostatiinianalogihoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito voidaan aloittaa milloin tahansa edellisen somatostatiinianalogi-injektion ja seuraavan injektion aiotun antoajankohdan välisenä aikana. Injisoitava somatostatiinianalogihoito on lopetettava. Hoito aloitetaan 40 mg/vrk annoksella ja annetaan 20 mg:n annoksena kahdesti vuorokaudessa. Annoksen titrauksen aikana insuliinin kaltaisen kasvutekijän 1 (IGF-1) pitoisuuksia ja potilaan oireita on seurattava 2 viikon välein tai lääkärin harkinnalla ja annoksen muuttamista on sen mukaan harkittava. Annosta suurennetaan 20 mg:n lisäyksin vuorokaudessa riittävän kontrollin saavuttamiseksi. Annostus 60 mg/vrk annetaan 40 mg:n annoksena aamulla ja 20 mg:n annoksena illalla. Annostus 80 mg/vrk annetaan 40 mg:n annoksena aamulla ja 40 mg:n annoksena illalla. Suositeltu enimmäisannos on 80 mg vuorokaudessa.

Jos potilas saa stabiilin annoksen Mycapssa-hoitoa, IGF-1-pitoisuuksia on seurattava säännöllisesti ja lääkärin on harkinnan mukaan arvioitava oireita.

Mycapssa-hoidon keskeyttämistä ja potilaan lääkityksen vaihtamista toiseen somatostatiinianalogiin on harkittava, jos IGF-1-pitoisuus ei säily hoidon jälkeen suurimmalla suositellulla annoksella 80 mg/vrk tai potilas ei siedä Mycapssa-hoitoa.

Unohtunut annos

Jos Mycapssa-annos jää ottamatta, annos on otettava mahdollisimman pian ja viimeistään 6 tuntia ennen seuraavaa aikataulunmukaista annosta. Muussa tapauksessa unohtunutta annosta ei pidä ottaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ei ole näyttöä siitä, että oktreotidin siedettävyys huonontuisi tai tarvittava annostus muuttuisi iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen maksan ei ole tarpeen potilailla, joilla on Child-Pugh A tai B. Tutkimuksia potilailla, joilla on Child-Pugh C, ei ole tehty. Näiden potilaiden huolellista seuranta suositellaan aloitettaessa Mycapssa-hoitoa.

Maksakirroosia sairastavilla potilailla lääkevalmisteen puoliintumisaika voi olla tavallista pidempi, jolloin ylläpitoannosta on muutettava.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaissairaus. Oktreotidialtistus lisääntyy merkittävästi potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Potilailla, joilla on ESRD, tulisi aloittaa Mycapssa-valmisteen käyttö 20 mg:n vuorokausiannoksella. Ylläpitoannosta on muutettava IGF-1-tasojen, potilaan oireiden ja hoidon siedon mukaan.

Pediatriset potilaat

Mycapssa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Mycapssa-kapselit tulee niellä kokonaisina juomalla niiden kanssa lasillinen vettä vähintään 1 tunti ennen aterialta tai vähintään 2 tuntia aterian jälkeen. Potilaalla esiintyvän yksilöllisen vaihtelun minimoimiseksi suositellaan, että Mycapssa-kapselit otetaan päivittäin säännöllisesti aterioihin suhteutettuna (esimerkiksi vähintään 1 tunti ennen aamiaista ja vähintään 2 tuntia päivällisen jälkeen) (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Kasvuhormonia (GH) erittävät aivolisäkekasvaimet voivat joskus laajentua ja aiheuttaa vakavia komplikaatioita (esim. näkökenttäpuutoksia). Kaikkien potilaiden vointia onkin ehdottomasti seurattava tarkoin. Jos havaitaan näyttöä kasvaimen laajenemisesta, vaihtoehtoiset toimenpiteet voivat olla aiheellisia.

Kasvuhormonipitoisuuksien pienenemisen ja IGF-1-pitoisuuksien normalisoitumisen suotuisa terapeuttinen vaikutus voi johtaa akromegaliaa sairastavan naisen hedelmällisyyden palautumiseen. Naispotilaita, jotka voivat saada lapsia, on kehoitettava käyttämään tarvittaessa riittävää ehkäisyä oktreotidihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Kilpirauhastoimintaa on seurattava potilailla pitkäaikaisen oktreotidihoidon yhteydessä.

Maksan toimintaa on seurattava oktreotidihoidon aikana.

Sydämeen ja verisuonistoon liittyvät tapahtumat

Bradykardiaa ja nodaalista takykardiaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Esimerkiksi beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien ja neste- ja elektrolyyttitasapainoa säätelevien aineiden annosta on ehkä muutettava (ks. kohta 4.5).

Sappirakko ja siihen liittyvät tapahtumat

Sappikivitautia on ilmoitettu oktreotidihoidon aikana, ja siihen saattaa liittyä kolekystiitti (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen oktreotidi-hoitoa injektioina saavilla potilailla on lisäksi raportoitu sappitietulehduksia sappikivitaudin komplikaationa.

On suositeltavaa kaikukuvata sappirakko noin 6–12 kuukauden välein Mycapssa hoidon aikana.

Glukoosimetabolia

Oktreotidi estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin vapautumista ja voi siten vaikuttaa glukoosipitoisuuksien säätelyyn. Aterianjälkeinen glukoosinsieto voi heikentyä. Jatkuvan annostelun seurauksena voi joissakin tapauksissa esiintyä pysyvää hyperglykemiaa, kuten ihonalaista oktreotidihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu. Hypoglykemiaa on myös ilmoitettu.

Oktreotidihoito voi pienentää tyypin I diabetespotilaiden insuliinitarvetta. Muilla kuin diabeetikoilla ja tyypin II diabeetikoilla, joiden insuliinivarastot ovat osittain terveet, oktreotidin anto voi nostaa postprandiaalista glykemiaa. Siksi glukoosinsietoa ja diabeteshoitoa on suositeltavaa seurata.

Ravitsemus

Oktreotidi voi vaikuttaa joillakin potilailla ravinnon rasvojen imeytymiseen.

Joillakin oktreotidihoitoa saavilla potilailla on todettu B12-vitamiinipitoisuuksien pienenemistä ja poikkeavia tuloksia Schillingin kokeessa. B12-vitamiinipitoisuuksien seuranta Mycapssa-hoidon aikana on suositeltavaa, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt B12-vitamiinin puutosta.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Mycapssaan

Mycapssan ja esomepratsolin samanaikaisen käytön on todettu heikentävän Mycapssan hyötyosuutta. Ylemmän maha-suolikanavan pH-arvoa muuttavat lääkevalmisteet (esim. muut protonipumpun estäjät, H₂-reseptoriantagonistit ja antasidit) voivat vaikuttaa Mycapssan imeytymiseen ja johtaa hyötyosuuden vähenemiseen. Mycapssan ja protonipumpun estäjien, H₂-reseptoriantagonistien tai antasidien samanaikainen anto saattaa edellyttää Mycapssa-annoksen suurentamista.

Mycapssan ja metoklopramidin samanaikainen anto pienensi oktreotidin C_{max}-arvoa keskimäärin 5 % ja AUC-arvoa keskimäärin 11 %. Mycapssa-annos on titrattava kliinisen/biokemiallisen vaikutuksen mukaisesti.

Mycapssan ja loperamidin samanaikainen anto pienensi oktreotidin C_{max}-arvoa keskimäärin noin 9 % ja AUC-arvoa keskimäärin 3 %. Mycapssa-annos on titrattava kliinisen/biokemiallisen vaikutuksen mukaisesti.

Mycapssan vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Hoitoon liittyy useita mekanismeja, kuten sytokromi P450 -entsyymejä estävä vaikutus, joka johtuu kasvuhormonin vähenemisestä, viivästyneestä mahan tyhjenemisestä tai mahdollisesti lisääntyneestä läpäisevyydestä, mikä voi joissakin tapauksissa johtaa lääkeaineiden yhteisvaikutuksiin. Lääkeaineiden yhteisvaikutukset voivat siksi vaihdella eri lääkevalmisteiden välillä. Tämän vuoksi muita lääkevalmisteita, joiden terapeutinen indeksi on kapea, on käytettävä varoen ja annosta on muutettava tarpeen mukaan.

Kliinisessä tutkimuksessa laktuloosin ja mannitolin suhteen määrityksellä osoitettiin, että valmisteen läpäisevyyttä tilapäisesti tehostavat Transient Permeability Enhancer (TPE®) -apuaineet lisäävät oktreotidin imeytymistä suolistossa parasellulaarisen kuljetuksen kautta (ks. kohta 5.1). Yhteisvaikutustutkimuksia muiden parasellulaarisen reitin kautta kulkeutuvien lääkeaineiden (esim. alendronaatti tai desmopressiini) kanssa ei ole tehty.

Muun muassa beetasalpaajien, kalsiumkanavan salpaajien tai neste- ja elektrolyyttitasapainon säätelyyn tarkoitettujen lääkevalmisteiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen Mycapssaa samanaikaisesti annettaessa (ks. kohta 4.4).

Hydroklooritiatsidin (HCTZ) ja Mycapssan samanaikainen anto pienensi HCTZ:n C_{max} -arvoa 9 % ja $AUC_{(0-5)}$ -arvoa 19 %. HCTZ-annoksen muuttamista on harkittava.

Insuliinin ja diabeteslääkkeiden annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen Mycapssaa samanaikaisesti annettaessa (ks. kohta 4.4).

Metformiinin ja Mycapssan samanaikainen käyttö ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia metformiinaltistukseen.

Oktreotidin on todettu vähentävän siklosporiinin imeytymistä suolistoon (C_{max} -arvon pieneni 71 % ja $AUC_{(inf)}$ -arvo 63 %). Siklosporiinin annoksen muuttamista on harkittava.

Oktreotidi-injektioiden on todettu hidastavan simetidiinin imeytymistä suolistoon. Simetidiinin annoksen muuttamista on harkittava.

Oktreotidi-injektioiden ja bromokriptiini-injektioiden samanaikainen anto nostaa bromokriptiinin hyötyosuutta. Bromokriptiiniannoksen muuttamista on harkittava.

Lisinopriilin ja Mycapssan samanaikainen anto nostaa lisinopriilin hyötyosuutta (C_{max} -arvon nousu 50 % ja $AUC_{(0-12)}$ -arvon nousu 40 %). Lisinopriiliannoksen muuttamista on harkittava, kun Mycapssa-valmistetta annetaan samanaikaisesti.

Digoksiinin ja Mycapssan samanaikaisen käytön on todettu heikentävän digoksiinin imeytymistä.

Levonorgestreelin ja Mycapssan samanaikainen anto pienentää levonorgestreelin hyötyosuutta (C_{max} -arvon lasku 38 % ja $AUC_{(0-5)}$ -arvon 24 %), mikä voi heikentää progestiinia sisältävien suun kautta otettavien ehkäisytablettien tehoa (ks. kohta 4.6).

Varfariinin ja Mycapssan samanaikainen anto ei aiheuttanut merkittäviä vaikutuksia varfariinaltistukselle.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naispotilaita on neuvottava käyttämään oktreotidihoidon aikana tarvittaessa riittävää ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

Mycapssan samanaikainen käyttö levonorgestreelin kanssa heikentää levonorgestreelin hyötyosuutta (ks. kohta 4.5). Heikentynyt hyötyosuus voi mahdollisesti heikentää progestiinia sisältävien suun kautta otettavien ehkäisytablettien tehoa. Naisia on opastettava käyttämään vaihtoehtoista ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää tai varamenetelmää, kun Mycapssaa käytetään suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

Raskaus

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) oktreotidin käytöstä raskaana oleville naisille, ja noin yhdessä kolmasosassa näistä raskaustapauksista lopputulos on tuntematon. Suurin osa saaduista raporteista koskee oktreotidin markkinoille tulon jälkeistä käyttöä, ja yli 50 % tiedossa olevista raskaudenaikaisista altistuksista koskee akromegaliapotilaita. Useimmissa tapauksissa oktreotidialtistus tapahtui ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja annos oli 100–1 200 mikrogrammaa oktreotidia/vrk ihon alle tai 10–40 mg:n depotinjektiona kuukaudessa. Synnynnäisiä kehityshäiriöitä raportoitiin noin 4 %:ssa raskauksista, joista lopputulos tiedetään. Syy-yhteyttä oktreotidiin ei ole epäilty näiden tapausten osalta.

Eläintutkimukset eivät viittaa suoriin eivätkä epäsuoriin haitallisiin vaikutuksiin eläintoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Mycapssan käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö oktreotidi ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu oktreotidin erittyvän maitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Mycapssaa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, vaikuttaako oktreotidi ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa kivesten myöhästynyttä laskeutumista havaittiin niillä urospuolisilla jälkeläisillä, joiden emoja oli lääkitty tiineyden ja laktaation aikana. Oktreotidi ei kuitenkaan heikentänyt uros- ja naarasrottien hedelmällisyyttä, kun annos oli enintään 1 mg/kg/vrk (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mycapssa-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa ja käyttäessään koneita, jos heillä Mycapssa-hoidon aikana ilmenee huimausta, voimattomuutta/uupumusta tai päänsärkyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä Mycapssa-hoidon aikana ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat ruoansulatuselimistön lievät tai keskivaikeat häiriöt, yleisimpinä vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi. Ruoansulatuselimistön haittatapahtumien esiintymistiheyden tiedetään pienenevän ajan mittaan, kun hoitoa jatketaan.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa lueteltavat haittavaikutukset on koottu kliinisistä oktreotiditutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä turvallisuuskokemuksesta.

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmän mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1,000 - < 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Markkinoille tulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon)
Infektiot			Divertikuliitti, gastroenteriitti, virusenteriitti, suuherpes	
Hyvän- ja pahanlaatuiset ja epäspesifiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Maksan hemangiooma	
Veri ja imukudos			Leukopenia	Trombosytopenia*
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia*, allergiset reaktiot / yliherkkyysoireet*
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaatoiminta*, kilpirauhasen toimintahäiriö (esim. kilpirauhasta stimuloivan hormonin väheneminen, kokonais-T4:n ja vapaan T4:n väheneminen)*		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia**	Hypoglykemia**, heikentynyt paastoglukoosi**, ruokahaluttomuus*	Ruokahalun väheneminen, diabetes, hypertriglyseridemia, nestehukka*	
Psykkiset häiriöt			Kiihtymys, ahdistuneisuus, masennus, desorientaatio, kuuloharhat, näköharhat, unettomuus, mielialan muutokset, mielialan vaihtelut	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Markkinoille tulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon)
Hermosto	Päänsärky**	Huimaus	Polttava tunne, rannekanavaoireyhtymä, tarkkaavuuden häiriöt, makuaiistin häiriöt, hypoestesia, muistin heikkeneminen, parestesia, presynkopee, sinuspäänsärky, uneliaisuus, vapina	
Silmät			Lisääntynyt kyynelvuoto	
Kuulo ja tasapainoelin			Huimaus	
Sydän		Bradykardia**	Nodaalinen takykardia, takykardia*	Sydänsairaus, rytmihäiriöt*
Verisuonisto			Punastuminen, hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus*	Nenän limakalvojen häiriöt, nielun ärsytys	
Ruoansulatuselimi- istö	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, ummetus**, ilmavaivat**	Dyspepsia, oksentelu, vatsan turvotus*, rasvaripuli*, pehmeät ulosteet**, ulosteen värimuutokset**, vatsan epämukavuus, vatsan laajentuminen, mahatulehdus, ruokatorven refluksitauti	Akuutti haimatulehdus, suolen toiminnan muutos, suun kuivuminen, ulosteinkontinenssi, lisääntynyt ulostemäärä, tiheä suolen liike, ruoansulatuskanavan häiriö, maha-suolikanavan motiliteettihäiriö, peräpukamaverenvuoto, odynofagia, ruokatorven akalasia, korvasylkirauhasen laajentuminen, ulostamispakko	
Maksa ja sappi	Sappikivitauti**	Sappirakkotulehdus**, sappiliete*, hyperbilirubinemia*	Sappitieheiden tukos, keltaisuus, sappirakon poiston jälkeinen oireyhtymä, sappikoliikki, sappirakkosairaus, maksan rasvoittuminen	Akuutti hepatiitti ilman kolestaasia*, kolestaattinen hepatiitti*, kolestaasi*, kolestaattinen keltaisuus*
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina**, ihottuma**, hiustenlähtö*	Allerginen ihottuma, liikahikoilu, hypertrikoosi	Nokkosihottuma*

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Markkinoille tulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	Selkäkipu, luukipu, kylkikipu, nivuskipu, nivelturvotus, lihaskouristukset, tuki- ja liikuntaelimestön epämukavuus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihaskipu, raajakipu, pehmytkudoksen turvotus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat ¹		Voimattomuus, väsymys, perifeerinen turvotus	Epänormaali olo, kehon lämpötilan muutoksen tunne, huonovointisuus, kipu, arkuus, jano	
Tutkimukset		Maksan toimintakokeiden nousu ²	Veren kreatiinifosfokinaasin nousu, veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden nousu, veren ureapitoisuuden, sydämen sivuääni, epäsäännöllinen syke, insuliinin kaltaisen kasvutekijän nousu, lipaasipitoisuuden nousu, tyroksiinipitoisuuden nousu, painon lasku, painon nousu	Veren kasvuhormonin lisääntyminen

* Näitä haittavaikutuksia ei havaittu Mycapssa-valmisteen käytön yhteydessä. Niiden esiintymistiheys määritettiin injektoitavasta oktreotidista saatujen tietojen perusteella

** Hyvin yleiset tai yleiset haittavaikutukset, joita on ilmoitettu useammin injektoitavan oktreotidin kuin Mycapssan käytön yhteydessä

¹ Injektiokohdan reaktioita ilmoitettiin hyvin yleisinä injektoitavan oktreotidin haittavaikutuksina. Koska Mycapssa on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi, tämä haittavaikutus ei sisälly taulukkoon

² Injektiona annettavan oktreotidin osalta transaminaasiarvojen nousua ilmoitettiin yleisenä haittavaikutuksena, ja alkalisen fosfataasin arvojen ja gammaglutamyylitransarvojen nousua ilmoitettiin valmisteen markkinoille tulon jälkeen (yleisyyttä ei tunneta)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sappirakko ja liitännäiset vaikutukset

Somatostatiinianalogien on osoitettu estävän sappirakon supistumista ja vähentävän sapen eritystä, mikä voi johtaa sappirakon poikkeavuuksiin tai sappilietteeneseen. Jos sappikiviä esiintyy, ne ovat yleensä oireettomia. Oireiset sappikivet on hoidettava joko sappihapoilla toteutettavalla liuotushoidolla tai leikkauksella.

Sydän

Bradykardia on somatostatiinianalogien aiheuttama haittavaikutus. EKG-muutoksia, kuten QT-ajan pitenemistä, akselimuutoksia, varhaista repolarisaatiota, matalia EKG-heilahduksia, R/S-muutoksia, R-aallon varhaista korostumista ja epäspesifisiä ST-T-aaltomuutoksia on havaittu. Kyseisten tapahtumien suhdetta oktreotidiasetaatin käyttöön ei ole osoitettu, sillä monilla näistä potilaista on jo ennestään sydäntauteja (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää, että myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista ilmoitetaan. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, joka on lueteltu [liitteessä V](#).

4.9 Yliannostus

Aikuisilla ja lapsilla on ilmoitettu niukasti tahattomia oktreotidi-injektioiden yliannostuksia. Aikuisilla annokset vaihtelivat välillä 2 400–6 000 mikrogrammaa/vrk, ja ne annettiin joko jatkuvana infusiona (100–250 mikrogrammaa/h) tai ihon alle (1 500 mikrogrammaa kolmesti vuorokaudessa). Ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat sydämen rytmihäiriöt, hypotensio, sydämenpysähdys, aivojen hypoksia, haimatulehdus, rasvamaksa, ripuli, heikotus, letargia, painon lasku, hepatomegalia ja maitohappoasidoosi.

Lapsilla annokset vaihtelivat välillä 50–3 000 mikrogrammaa/vrk, ja ne annettiin joko jatkuvana infusiona (2,1–500 mikrogrammaa/h) tai ihon alle (50–100 mikrogrammaa). Ainoa ilmoitettu haittavaikutus oli lievä hyperglykemia.

Odottamattomia haittatapahtumia ei ole ilmoitettu syöpäpotilaille, jotka ovat saaneet oktreotidia ihonalaisesti 3 000–30 000 mikrogrammaa vuorokaudessa useisiin annoksiin jaettuina.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, somatostatiini ja sen analogit, ATC-koodi: H01CB02

Vaikutusmekanismi

Oktreotidi on luontaisen somatostatiinin synteettinen oktapeptidijohdos. Sen farmakologinen vaikutus vastaa somatostatiinia, mutta sen vaikutus kestää huomattavasti pitempään. Se estää patologistesti lisääntynyttä kasvuhormonin (GH) eritystä ja gastroenteropankreaattisen järjestelmän (GEP) erittämien peptidien ja serotoniinin eritystä.

Eläimillä oktreotidi estää kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin eritystä voimakkaammin kuin somatostatiini, ja sillä on selektiivisempi kasvuhormoni- ja glukagonieritystä suppressoiva vaikutus.

Terveillä henkilöillä, oktreotidin on osoitettu estävän:

- arginiinin, fyysisen rasituksen ja insuliinin aiheuttaman hypoglykemian stimuloimaa kasvuhormonieritystä
- aterianjälkeistä insuliinin, glukagonin, gastriinin ja muiden endokriinisen GEP-järjestelmän peptidien vapautumista sekä arginiinin stimuloimaa insuliini- ja glukagonieritystä
- tyreoliberiinillä (TRH) stimuloitua tyreotropiinin (TSH) vapautumista.

Toisin kuin somatostatiini, oktreotidi estää kasvuhormonieritystä tehokkaammin kuin insuliinieritystä, eikä sen annon jälkeen esiinny hormonien rebound-liikaeritystä (eli akromegaliapotilailla liiallista kasvuhormonieritystä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa havaittiin kasvuhormonin estoa kaikilla Mycapssaa saaneilla verrattuna kasvuhormonitasoihin ennen Mycapssa-hoitoa.

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin Mycapssan stimuloiman suolen läpäisevyyden lisääntymistä, havaittiin parasellulaarisen läpäisevyyden lisääntymistä 2 tunnin kuluttua Mycapssan antamisesta, ja läpäisevyys palasi lähtötasolle 5,5 tunnin kuluttua Mycapssan antamisesta. Mycapssan stimuloima läpäisevyys on täysin palautuva tämän ajan kuluessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Mycapssan teho ja turvallisuus akromegaliapotilailla osoitettiin kolmessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa: yhdeksän kuukauden satunnaistetussa, avoimessa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jota edelsi kuuden kuukauden sisäänajovaihe (OOC-ACM-302); yhdeksän kuukauden satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (OOC-ACM-303); ja seitsemän kuukauden avoimessa lähtötasokontrolloidussa tutkimuksessa (CH-ACM-01). Kaikki kolme tutkimusta olivat vaihtotutkimuksia akromegaliapotilailla, joilla oli hoitovaste injektoidavilla somatostatiinianalogeilla. Kaikki kolme tutkimusta sisälsivät valinnaisia avoimia jatkovaiheita. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa Mycapssan aloitusannos oli 40 mg (20 mg aamulla ja 20 mg illalla). Mycapssa-annosta saatiin nostaa annoksen titrauksen aikana 60 mg:aan (40 mg aamulla ja 20 mg illalla) ja enimmäisannokseen 80 mg vuorokaudessa (40 mg aamulla ja 40 mg illalla), kunnes potilaiden hoidon katsottiin olevan riittävässä hallinnassa biokemiallisten tulosten ja/tai kliinisen arvioinnin perusteella. Tämän jälkeen potilaan tavoiteannos säilyi hoidon päättymiseen asti.

Tutkimus OOC-ACM-302

Aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (OOC-ACM-302) 146 potilasta aloitti Mycapssa-hoidon sisäänajovaiheen tavanomaisen annosvälin aikana viimeisen somatostatiinianalogin injektion jälkeen. Lähtötason IGF-1-keskiarvo oli 0,9 kertaa normaaliarvon yläraja (ULN). 116 potilasta (79,5 %) jatkoi koko kuuden kuukauden aloitusvaiheen; 30 potilasta (20,5 %) keskeytti hoidon. Yleisimmät syyt hoidon lopettamiseen sisäänajovaiheen aikana olivat hoidon epäonnistuminen (5,5 %) ja haittatapahtumat (9,6 %; pääasiassa lievät tai keskivaikeat ruoansulatuskanavan haittatapahtumat).

Tutkimukseen otetuista 146 potilaasta 92 potilasta (63,0 %) jatkoi koko sisäänajovaiheen, ja hoito oli biokemiallisesti hallinnassa (määriteltynä IGF-1-arvona $\leq 1,3$ kertaa ULN ja kasvuhormoniarvona $< 2,5$ ng/ml). Nämä potilaat satunnaistettiin joko jatkamaan Mycapssa-hoitoa tai palaamaan aiempaan injektoidavaan somatostatiinianalogihoitoonsa.

Tutkimuksen OOC-ACM-302 ensisijainen tehon päätetapahtuma oli se potilaiden osuus, joiden hoito oli biokemiallisesti hallinnassa koko yhdeksän kuukauden satunnaistetun kontrolloidun hoitovaiheen (RCT) ajan. Potilaan hoidon katsottiin olevan biokemiallisesti hallinnassa, jos IGF-1:n aikapainotettu keskiarvo kaikista IGF-1-arvioinneista RCT-vaiheen aikana oli $< 1,3$ -kertainen ULN:ään verrattuna.

90,9 %:lla Mycapssa-hoitoa saaneista ja 100 %:lla injektoidavilla somatostatiinianalogeilla hoidetuista potilaista sairaus pysyi biokemiallisesti hallinnassa koko RCT-vaiheen ajan. Ensisijainen päätetapahtuma täytti ennalta määritellyn non-inferioriteettikriteerin -20 % (katso taulukko 2).

Taulukko 2: Tutkimuksen OOC-ACM-302 ensisijaiset päätetapahtumatulokset

	Mycapssa (N = 55)	Injektoitavat somatostatiinianalogit (N = 37)
Ensisijainen analyysi		
Biokemiallisesti kontrolloitu ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Ero vakioiduissa osuuksissa ²	-9,1	
lv 95 %	(-19,9, 0,5)	

¹ Määriteltynä IGF-1:n aikapainotteisena keskiarvona kaikista IGF-1-arvioinneista RCT-vaiheen aikana < 1,3 kertaa ULN

² Vakioitu ero ja luottamusväli (lv) saatiin stratifioidulla M&N-menetelmällä
Lv = luottamusväli; IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1; M&N = Miettinen & Nurminen;
RCT = satunnaistettu kontrolloitu hoito; ULN = normaaliarvon yläraja

Taulukossa 3 esitetään tiedot OOC-ACM-302-tutkimuksen sisäänajo- ja RCT-vaiheissa ilmoitetuista aktiivisista akromegaliaoireista.

Taulukko 3: Aktiivista akromegaliaa sairastavien potilaiden osuus OOC-ACM-30-tutkimuksen satunnaistettuun kontrolloituun hoitovaiheeseen osallistuneista potilaista

	Sisäänajovaihe		RCT-vaihe	
	Lähtötason injektoitavat somatostatiinianalogit sisäänajovaiheessa % (N = 92)	Sisäänajovaiheen loppu Mycapssa % (N = 92)	RCT:n loppu Injektoitavat somatostatiinianalogit % (N = 37)	RCT:n loppu Mycapssa % (N = 55)
Oireet				
Nivelkipu	71	62	70	60
Raajojen turvotus	47	33	41	42
Hikoilu	50	42	54	38
Väsymys	75	64	65	64
Päänsärky	50	48	43	53

RCT = satunnaistettu kontrolloitu hoito

Tutkimus OOC-ACM-303

Lumekontrolloidussa OOC-ACM-303-tutkimuksessa oli 56 potilasta. IGF-1-lähtötason keskiarvo oli 0,8 kertaa ULN. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli somatostatiinin annosvakioitu osuus potilailla, joiden biokemiallinen hoitovaste säilyi. Tämä määriteltiin samoin kuin mukaanottokriteereissä IGF-1-tasona, joka oli enintään yhtä suuri kuin ULN 9 hoitokuukauden lopussa. 58,2 %:lla Mycapssa-hoitoa saaneista ja 19,4 %:lla lumelääkehoitoa saaneista potilaista biokemiallinen vaste säilyi (p = 0,0079; ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Tutkimuksen OOC-ACM-303 ensisijaiset päätetapahtumatulokset

	Mycapssa (N = 28)	Lumelääke (N = 28)
Ylläpidetty biokemiallinen vaste ¹ , vakioidut osuudet ²	58,16	19,42
Ero vakioiduissa osuuksissa ²	38,74	
lv 95 %	(10,68, 59,90)	
p-arvo	0,0079	

¹ Määritettyä IGF-1-keskiarvoksi $\leq 1 \times \text{ULN}$ 9 kuukauden hoidon jälkeen. Ennenaikaista lopettamista pidettiin vasteettomana.

² Vakioitu hoitoryhmälle, SRL-annokselle lähtötasolla ja IGF-1-lähtötasolle
Lv = luottamusväli; IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1; SRL = somatostatiinireseptorin ligandi; ULN = normaaliarvon yläraja

Tutkimus CH-ACM-01

Lähtötasokontrolloituun CH-ACM-01-tutkimukseen osallistui 151 potilasta. IGF-1-lähtötason keskiarvo oli 0,9 kertaa ULN. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus 7 kuukauden ydinhoitovaiheen lopussa. Vaste määriteltiin samalla tavoin kuin mukaanottokriteerit eli IGF-1-tasoksi alle 1,3 kertaa ULN ja kasvuhormonitasoksi alle 2,5 ng/ml. Yhteensä 64,9 % potilaista saavutti hoitovasteen ydinhoitovaiheen lopussa (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: CH-ACM-01-tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumatulokset

	Mycapssa (N = 151)
Hoitovasteen saaneet ¹ , n (%)	98 (64,9)
Tarkka 95 %:n lv %:lle ²	(58,4, 74,2)

¹ Määritelty IGF-1-tasoksi $< 1,3 \times \text{ULN}$ (ikä- ja sukupuolivakioitu) ja 2 tunnin integroitu kasvuhormonitasoksi $< 2,5 \text{ ng/ml}$ 7 kuukauden hoidon jälkeen (LOCF-analyysi)

² Saatu Clopper-Pearson (tarkka) -menetelmällä

Lv = luottamusväli; GH = kasvuhormoni; IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä 1; LOCF = viimeisin käytetty havainto; ULN = normaalin yläraja

Yksittäisten raajojen turvotuksen ja nivelkivun oireiden pistemäärät paranivat tilastollisesti merkitsevästi ydinhoitajakson loppuun mennessä, Mycapssa-hoidolla lähtötilanteeseen verrattuna ($p = 0,0165$) ja injektoitavalla somatostatiinianalogihoidolla ($p = 0,0382$).

Pediatriset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu oktreotidi imeytyy suolistossa parasellulaarisen reitin kautta. Valmisteen läpäisevyyttä tilapäisesti tehostavat Transient Permeability Enhancer (TPE[®]) -apuaineet edistävät oktreotidin imeytymistä. Kliinisessä tutkimuksessa laktuloosin ja mannitolin suhteen määrittelyllä osoitettiin, että TPE[®]-apuaineet lisäävät imeytymistä suolistossa parasellulaarisen reitin kautta (ks. kohta 4.5). Lisääntyneen läpäisevyyden osoitettiin olevan tilapäistä ja korjautuvaa (ks. kohta 5.1).

Terveillä koehenkilöillä systeeminen altistus AUC-arvolla mitattuna suun kautta otetusta Mycapssa (20 mg oktreotidiasetaattia) -kerta-annoksesta oli 95–100 % ihonalaisen oktreotidiasetaatin kerta-annoksen (0,1 mg oktreotidiasetaattia) altistukseen verrattuna, ja osoittaa vastaavaa altistusta. Oktreotidien huippupitoisuudet (C_{max}) olivat suun kautta annon jälkeen 22–33 % matalampia kuin

ihonalaisen annon jälkeen. Imeytymisaika oli pitempi suun kautta annettuna kuin ihon alle annettuna; huippupitoisuudet saavutettiin keskimäärin 1,67-2,5 tunnin kuluttua suun kautta annon jälkeen ja 0,5 tunnin kuluttua ihon alle annon jälkeen.

Mycapssan kerta-annoksen antamisen jälkeen systeeminen oktreotidialtistus suureni suhteessa annokseen 3-40 mg:n annoksilla terveillä koehenkilöillä. Akromegaliapotilailla plasman oktreotidipitoisuudet suurenvat annoksesta riippuen, kun Mycapssaa annettiin jatkuvasti 40 mg (20 mg kahdesti vuorokaudessa), 60 mg (40 mg aamulla ja 20 mg illalla) ja 80 mg (40 mg kahdesti vuorokaudessa).

Ruoan vaikutus imeytymiseen suun kautta

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa Mycapssa 20 mg -valmisteen antaminen ruoan kanssa vähensi imeytymistä noin 90 %. Täysikokoinen runsasrasvainen ateria 1 tunti ennen annosta tai 2 tuntia annoksen jälkeen heikensi Mycapssan imeytymistä merkittävästi (ks. kohta 4.2).

Kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa Mycapssa-kapselit otettiin vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai vähintään 2 tuntia sen jälkeen.

Jakautuminen

Ihonalaisen injektion jälkeen jakautumistilavuus on 0,27 l/kg ja kokonaispuhdistuma 160 ml/min. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 65 %. Veren soluihin sitoutuneen oktreotidin määrä on merkityksetön.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ihon alle annon jälkeen on 100 minuuttia. Suurin osa peptidistä erittyy ulosteiden mukana, ja noin 32 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Mycapssan puoliintumisaika oli suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen vastaava (2,66 tuntia) kuin ihonalaista reittiä annettuna (2,27 tuntia).

Akromegaliapotilailla eliminaatio oli hieman hitaampaa kuin terveillä vapaaehtoisilla, keskimääräiset puoliintumisajat vakaassa tilassa olivat 3,2-4,5 tuntia eri annoksilla (20 mg, 40 mg, 60 mg ja 80 mg). Eliminaatiovaihe päättyy noin 48 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta potilailla, joilla on plasman vakaan tilan pitoisuudet.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Altistus potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 15-29 ml/min/1,73 m²), ei poikennut merkittävästi vastaavista terveistä kontrollihenkilöistä. Potilailla, joilla oli loppuvaiheen dialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta (ESRD), plasman keskimääräinen pitoisuus oli suurempi kuin niillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joiden plasman huippupitoisuuden, altistuksen (AUC) ja puoliintumisajan keskiarvot olivat suuremmat, mikä sopisi munuaisten vajaatoiminnan vaikutukseen oktreotidialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Lääkkeen eliminaatiokapasiteetti saattaa heikentyä maksakirroosipotilailla mutta ei rasvamaksapotilailla.

Oktreotidin farmakokinetiikka 10 mg:n tai 20 mg:n Mycapssa-annoksen jälkeen henkilöillä, joilla oli stabiili maksakirroosi ja portahypertensio (Child-Pugh A tai B) oli verrattavissa farmakokinetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.2). Annosta ei tarvitse muuttaa potilaalla, jolla on Child-Pugh A tai B.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttia ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien oktreotidiasetaatilla tehtyjen eläintutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta, alkio- /sikiötoksisuudesta eikä muista lisääntymiseen kohdistuvista vaikutuksista, kun P-sukupuolvelle annettiin enintään 1 mg/kg/vrk oktreotidiannoksia. Rottien jälkeläisillä havaittiin fysiologisen kasvun lievää hidastumista, joka oli ohimenevää ja rotanpoikasten fysiologisen kasvun todettiin hidastuvan jossain määrin. Tämä oli ohimenevää ja liittyi todennäköisesti liiallisen farmakodynaamisen vaikutuksen aiheuttamaan kasvuhormonierityksen estoon (ks. kohta 4.6).

Nuorilla rotilla ei tehty spesifisiä tutkimuksia. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa havaittiin kasvun ja kypsymisen heikentymistä F1-sukupolven poikasilla, joiden emoille oli annettu oktreotidia koko tiineys- ja imetyskauden ajan. F1-sukupolven urospoikasilla havaittiin kivesten myöhästynyttä laskeutumista, mutta niiden hedelmällisyys säilyi normaalina. Siten yllä mainitut löydökset olivat ohimeneviä, ja niiden arveltiin johtuvan kasvuhormonierityksen estosta.

Karsinogeenisuus / krooninen toksisuus

Rotilla, jotka saivat enintään 1,25 mg:n päivittäiset oktreotidiannokset/kg, todettiin fibrosarkoomia ihonalaisen injektion pistoskohdassa 52, 104 ja 113/116 viikon jälkeen. Fibrosarkoomia ilmeni pääosin joillakin uroksilla. Paikallisia kasvaimia esiintyi myös kontrolliryhmän rotilla, mutta näiden kasvainten kehitys johtui järjestäytymättömästä sidekudosmuodostuksesta, jonka syynä puolestaan oli pitkittynyt ärsytys pistoskohdissa. Hapan maitohappo/mannitoli-vehikkeli tehosti tätä ärsyttävää vaikutusta. Tämä epäspesifi kudosreaktio näytti olevan tyypillinen juuri rotille. Neoplastisia vaurioita ei todettu hiirillä, jotka saivat enintään 2 mg oktreotidia/kg ihonalaisina pistoksina päivittäin 98 viikon ajan, eikä koirilla, jotka saivat oktreotidia ihonalaisina pistoksina 52 viikon ajan, tai jaavanmakakeilla, jotka saivat suun kautta 20 mg/vrk oktreotidia (oktreotidikapseleina) 9 kuukauden ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni
Natriumkaprylaatti
Magnesiumkloridi
Polysorbaatti 80
Glyseryyylimonokaprylaatti
Glyseryyliitrikaprylaatti
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Talkki
Trietyylisitraatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Natriumvetykarbonaatti
Natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat tiedot

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Mycapssaa voidaan säilyttää muualla kuin jäähdytettynä enintään kuukauden ajan, mutta sitä ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen lääkevalmiste on hävitettävä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyklooritrifluorieteeni [PCTFE]/polyeteeni [PE]/polyvinyylidikloridi [PVC]-alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoko 28 kovaa enterokapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilaita on neuvottava ottamaan kapselit varovasti läpipainopakkauksesta. Potilaiden on painettava kevyesti kapselin ylä- tai alaosaa. Kapselin keskiosaa ei saa painaa, sillä se voi vaurioittaa kapselia. Jos kapseli on haljennut tai murtunut, potilaita on neuvottava hävittämään kapseli ja ottamaan pakkauksesta uusi kapseli.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1690/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty EU:n viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta säädetään direktiivin 2001/83/EY Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka julkaistaan Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan (MAH) tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan (MAH) on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP on toimitettava.

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycapssa 20 mg kovat enterokapselit
oktreotidi

VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää oktreotidiasetaattia vastaten 20 mg oktreotidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

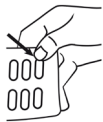
kovat enterokapselit
28 kovaa enterokapselia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Kapselin ottaminen läpipainopakkauksesta:



Paina KEVYESTI kapselin ylä- tai alaosaa.



ÄLÄ paina kapselin keskiosaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Käytön aikana Mycapssa saa säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa enintään 1 kuukauden ajan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1690/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Mycapssa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycapssa 20 mg enterokapselit
oktreotidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Mycapssa 20 mg kovat enterokapselit oktreotidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle. Älä anna sitä muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Mycapssa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mycapssaa
3. Miten Mycapssaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mycapssan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Mycapssa on ja mihin sitä käytetään

Mycapssa sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä oktreotidi. Oktreotidi on somatostatiinin synteettinen muoto. Somatostatiini on ihmisen kasvuhormonin vapautumista säätelevä luontainen aine. Oktreotidi vaikuttaa samoin kuin somatostatiini, mutta se vaikuttaa pidempään, joten sitä ei tarvitse ottaa niin usein.

Mycapssaa käytetään ylläpitohoitoon aikuisilla akromegaliapotilailla, joiden elimistö tuottaa liikaa kasvuhormonia. Sitä käytetään potilailla, joiden hoidossa somatostatiinin kaltaisista lääkkeistä on jo todettu olevan hyötyä.

Kasvuhormoni säätelee normaalisti kudosten, elinten ja luiden kasvua. Akromegaliassa kasvuhormonin liikatuotanto (yleensä muu kuin aivolisäkkeen syöpäkasvain) johtaa luiden ja tiettyjen kudosten kasvuun ja oireisiin, kuten päänsärkyyn, liihakivoliun, käsien ja jalkojen tunnottomuuteen, väsymykseen ja nivelkipuun. Mycapssa-hoito voi auttaa oireiden lievittämisessä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mycapssaa

Älä ota Mycapssaa

- jos olet jos allerginen oktreotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Mycapssaa ja hoidon aikana, jos sinulla on:

- **sydän- tai verisuonitauti**, sillä lääke voi vaikuttaa sydämen sykkeeseen ja sen säännöllisyyteen.
- **sappikiviä**. Oktreotidi voi aiheuttaa sappikivien muodostumista, ja lääkärisi suosittelee ultraäänikuvien ottamista tämän varalta, yleensä 6–12 kuukauden välein tämän lääkkeen käytön aikana.

- **diabetes**, sillä Mycapssa voi vaikuttaa verensokeriin. Pitkäaikaisessa käytössä voi esiintyä jatkuvasti koholla olevia verensokeripitoisuuksia. Myös verensokeripitoisuuden laskua on ilmoitettu. Lääkärisi saattaa siksi suositella verensokeriarvojen seuranta ja diabeteksen hoitoa. Jos sinulla on tyyppin I diabetes ja saat insuliinihoitoa, annoksia on ehkä pienennettävä Mycapssa-hoidon aikana.
- on joskus ollut **B12-vitamiinin puutosta**. Jos sinulla on aiemmin ollut B12-vitamiinin puutosta, lääkäri haluaa ehkä tarkistaa B12-vitamiiniarvosi säännöllisesti Mycapssa-hoidon aikana, sillä tämä lääke voi alentaa veren B12-vitamiiniarvoja.

Seuranta hoidon aikana

Joskus aivolisäkkeen kasvaimet, jotka tuottavat ylimääräistä kasvuhormonia ja aiheuttavat akromegaliaa, suurentuvat ja aiheuttavat vakavia komplikaatioita, kuten näköhäiriöitä.

Mycapssa-hoidon aikana on tärkeää seurata kasvaimen kasvua. Jos merkkejä kasvaimen suurenemisesta ilmenee, lääkäri saattaa määrätä sinulle muun hoidon.

Lääkäri seuraa säännöllisesti maksasi toimintaa hoidon aikana ja tarkistaa myös kilpirauhastoimintasi, kun Mycapssa-hoito pitkittyy.

Lapset ja nuoret

Mycapssaa ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen turvallisuutta tai tehoa ei tunneta tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Mycapssa

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärillesi, jos otat seuraavia lääkkeitä, sillä ne voivat muuttaa Mycapssan vaikutusta:

- mahahappoa säätelevät tai vähentävät lääkkeet
- metoklopramidi: pahoinvointi- ja oksennuslääke
- loperamidi: ripulilääke

Kerro lääkäriille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, joihin Mycapssa-valmisteen käyttö saattaa vaikuttaa. Jos käytät näitä lääkkeitä, lääkärisi saattaa muuttaa näiden lääkkeiden annostusta:

- beetasalpaajat, joita käytetään korkean verenpaineen, sydänsairauksien tai muiden sairauksien hoitoon
 - kalsiumkanavan salpaajat, joita käytetään korkean verenpaineen tai sydänsairauksien hoitoon
 - hydroklooritiatsidi: korkean verenpaineen ja liiallisen nesteiden aiheuttaman kudosturvotuksen hoitoon käytettävä lääke
 - kinidiini: rytmihäiriölääke
 - lisinopriili: korkean verenpaineen ja muiden sydän- ja munuaissairauksien hoitoon käytettävä lääke
 - digoksiini: sydämen heikkouden ja epäsäännöllisen sykkeen hoitoon käytettävä lääke
 - neste- ja elektrolyyttitasapainon hoitoon käytettävät lääkkeet
 - insuliini tai muut diabeteslääkkeet
 - siklosporiini: elinsiirtojen hylkimistä estävä lääke, joka hoitaa vaikea-asteisia ihosairauksia, vaikeaa silmä- ja niveltulehdusta
 - bromokriptiini: Parkinsonin ja muiden sairauksien (esim. aivolisäkkekasvainten) ja vieroitushoitoon käytettävä lääke
 - suun kautta otettavat ehkäisytabletit, kuten ehkäisytabletit: raskauden ehkäisyyn tai runsaan kuukautisvuodon hoitoon tarkoitettu lääke.
- Mycapssa voi heikentää progestiinia sisältävien hormonaalisten suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Vältä Mycapssan käyttöä raskauden ja imetyksen aikana. Tämä on varotoimenpide, sillä Mycapssan käytöstä raskauden ja imetyksen aikana on vähän tietoa.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulisi käyttää tehokasta ehkäisyä Mycapssa-hoidon aikana. Keskustele sopivista ehkäisymenetelmistä lääkärisi kanssa, sillä Mycapssa voi heikentää progestiinia sisältävien suun kautta otettavien ehkäisytablettien tehoa. Jos käytät tällaisia ehkäisyvalmisteita, on suositeltavaa käyttää myös muita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä tai lisätä ylimääräinen ehkäisymenetelmä Mycapssa-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mycapssalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai sen vaikutus on vähäinen. Vältä kuitenkin autolla ajamista tai koneiden käyttöä, jos reaktiokykysi on heikentynyt haittavaikutusten, kuten huimauksen, heikotuksen/väsyyksen tai päänsäryn vuoksi.

Mycapssa sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Mycapssaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu aloitusannos on **1 kapseli kahdesti vuorokaudessa**.

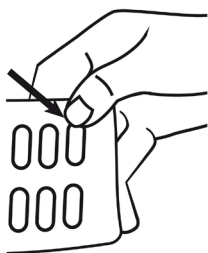
Lääkäri suurentaa annosta asteittain 1 kapselin annoksen verran vuorokaudessa, jotta sairautesi pysyy hallinnassa. Suositeltu **enimmäis**vuorokausiannos on **4 kapselia**. Lääkäri tutkii oireesi ja insuliinin kaltaisen kasvutekijän pitoisuudet noin 2 viikon välein jokaisen suurentamisen jälkeen, jotta voidaan tarkistaa, miten elimistösi reagoi uuteen annokseen ja löytää sinulle sopiva annos.

Säännöllisen vuorokausiannoksen löytymisen jälkeen lääkärisi tarkistaa oireesi harvemmin. Näiden tarkistusten aikana lääkärisi varmistaa, että lääke toimii edelleen hyvin.

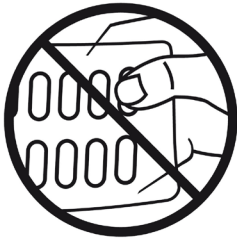
Antotapa

Ota tätä lääkettä aina lääkärin ohjeen mukaan. Niele kapseli kokonaisena juomalla sen kanssa lasillinen vettä vähintään 1 tunti ennen tai 2 tuntia ruoan nauttimisen jälkeen. On suositeltavaa, että Mycapssa otetaan päivittäin samaan aikaan aterioiden suhteen (esimerkiksi aina vähintään 1 tunti ennen aamiaista ja vähintään 2 tuntia illallisen jälkeen).

Kapselin ottaminen läpipainopakkauksesta:
Paina KEVYESTI kapselin ylä- tai alaosaa.



ÄLÄ paina kapselin keskiosaa. Muutoin se voi vaurioitua.
Jos kapseli on haljennut tai murtunut, hävitä se ja irrota toinen kapseli.



Jos otat enemmän Mycapssaa kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän Mycapssaa kuin sinun pitäisi, lopeta lääkkeen käyttö heti ja ota yhteys lääkäriin.

Jos unohtat ottaa Mycapssaa

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota yksi annos heti kun muistat, mikäli seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on yli 6 tuntia. Muussa tapauksessa jätä unohtunut annos ottamatta ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Mycapssan oton

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa. Jos lopetat Mycapssan käytön, akromegalian oireet voivat palata.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia voi esiintyä:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- vatsakipu
- ripuli
- pahoinvointi
- verensokeriarvojen kohoaminen
- päänsärky
- ummetus
- ilmavaivat
- sappikivet

Yleinen (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- huimaus
- epämukava tunne tai vatsan turvotus tai turvotus (vatsaontelossa)
- ruuansulatusvaivat
- mahalaukun limakalvon tulehdus
- mahanesteen takaisinvirtauksen aiheuttama sairaus
- oksentelu
- nivelkipu
- heikotus, väsymys
- käsivarsien ja/tai jalkojen turvotus
- kohonnut maksaentsyymiarvot
- matalat verensokeriarvot
- värjäntynyt uloste, pehmeä uloste
- ruokahaluttomuus

- sydämen sykkeen hidastuminen
- hengitysvaikeudet
- rasvainen uloste
- akuutti sappirakkotulehdus
- sappiliete
- kohonnut veren bilirubiinin, punasolujen hajoamisen tuottaman jätteen, pitoisuus
- kutina, ihottuma
- hiustenlähtö
- kilpirauhasongelmat.

Melko harvinainen (voivat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- divertikuliitti
- maha- ja suolikanavantulehdus
- suun limakalvon herpes
- ei-aggressiivinen maksaverisuonten kasvain
- veren valkosolujen määrän pieneneminen
- ruokahalun heikkeneminen
- diabetes mellitus
- nestehukka
- veren triglyseridien korkeat rasva-arvot
- levottomuus
- ahdistuneisuus
- masennus, desorientaatio, mielialan muutokset, mielialan vaihtelut
- kuuloharhat, näköharhat
- nukkumisvaikeudet
- kipu, tunnettomuus ja kihelmöinti ranteessa tai kädessä
- huomiokyvyn herpaantuminen
- makuaistin häiriöt
- muistin heikkeneminen
- epänormaalit tuntemukset, kuten tuntoaistin heikkeneminen, polttelu, pistely, kihelmöinti ja kutina
- pyörrytys
- poskionteloiden tukosten aiheuttama päänsärky
- uneliaisuus
- vapina
- lisääntynyt kyynelnesteen virtaus
- epäsäännöllinen syke, nopea syke
- äkillinen ihon punoitus ja voimakas kuumotus
- matala verenpaine
- nenän limakalvon häiriö, nielun ärsytys
- akuutti haimatulehdus
- suolen toiminnan muuttuminen
- suun kuivuus
- ulosteinkontinenssi, lisääntynyt ulostemäärä
- tiheät suolen liikkeet
- maha- ja suolistovaivat, kuten suoliston motiliteettihäiriö
- verenvuoto peräpukamista
- nielemiskipu
- akalasia-häiriö, joka voi saada alemman ruokatorven sulkijalihaksen pysymään kiinni ja vaikeuttaa nielemistä
- korvasylkirauhasen laajentuma
- epätäydellisen suolen tyhjenemisen tunne
- sappitiehyen tukos
- ihon, sisäelinten ja/tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- vaivat sappirakon kirurgisen poistamisen jälkeen eli sappirakon poiston jälkeinen oireyhtymä
- sappirakkokohtaus, sappirakkohäiriö
- rasvamaksa

- allerginen ihotulehdus
- lisääntynyt hikoilu
- kehon liiallisen karvankasvun häiriö
- kipu, kuten selkä-, luu-, kylki- tai nivuskipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset
- epämukava tunne tai kipu lihaksissa ja luustossa
- kipu raajoissa
- pehmytkudoksen turvotus
- epänormaali tai huonovointinen olo
- kehon lämpötilan muutoksen tunne
- arkuus
- jano
- sydämen sivuääni
- painon nousu tai lasku
- seuraavien veriarvojen nousu:
 - kreatiiniinifosfokinaasi
 - kreatiniini
 - laktaattidehydrogenaasi
 - urea
 - insuliinin kaltainen kasvutekijä
 - lipaasi
 - tyroksiini

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- sydänsairaus
- kohonnut veren kasvuhormonitaso
- verihitulehtien niukkuus, joka voi johtaa mustelmiin tai verenvuotoon
- vakavat allergiset reaktiot tai muut allergiset reaktiot
- sydämen epänormaalit rytmit
- maksatulehdus
- heikentynyt sappinestevirtaus
- keltaisuus
- nokkosrokko.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan myös suoraan [liitteessä V](#). luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Mycapssan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa EXP-lyhenteen yhteydessä mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätymä.

Mycapssaa voidaan säilyttää muualla kuin jäädytettynä enintään kuukauden ajan, mutta sitä ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen lääke on hävitettävä.

Älä heitä lääkkeitä viemäriin äläkä talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa.

Mitä Mycapssa sisältää

- Vaikuttava aine on oktreotidi. Yksi kapseli sisältää oktreotidiasetaattia, joka vastaa 20 mg oktreotidia.
- Muut aineet ovat povidoni, natriumkaprylaatti, magnesiumkloridi, polysorbaatti 80, glyseryylimonokaprylaatti, glyseryylitrikaprylaatti, gelatiini, titaanidioksidi (E171), metakryylihappo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), talkki, trietyylisitraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumvetykarbonaatti, natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta 2 ”Mycapssa sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Mycapssa on valkoinen kova enterokapseli (enterokapseli). Se on pakattu muovi-/alumiiniläpipainopakkauksiin pakattuna pahvikoteloon.

Pakkauskoko: 28 kovaa enterokapselia

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.