

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Mycopssa 20 mg želučanootporne tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži oktreotidacetat u količini koja odgovara 20 mg oktreotida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula (želučanootporna kapsula)

Bijele, enterički obložene tvrde želatinske kapsule veličine 0

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Mycapssa je indiciran kao terapija održavanja u odraslih bolesnika s akromegalijom koji su reagirali na liječenje analogima somatostatina i podnosili ga.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Liječenje se može započeti u svakom trenutku nakon posljednje injekcije analoga somatostatina, a prije primjene sljedeće injekcije. Treba se obustaviti primjena injekcija analoga somatostatina. Liječenje treba započeti sa 40 mg dnevno, tako da se daje po 20 mg dvaput dnevno. Tijekom titracije doze potrebno je pratiti razine faktora rasta 1 nalik inzulinu (engl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) i znakove i simptome svaka 2 tjedna ili prema odluci liječnika, na temelju čega treba razmotriti prilagodbe doze. Dozu treba povećavati u koracima od 20 mg dnevno kako bi se postigla odgovarajuća kontrola.

Dnevne doze od 60 mg treba davati kao 40 mg ujutro i 20 mg uvečer. Dnevne doze od 80 mg treba davati kao 40 mg ujutro i 40 mg uvečer.

Maksimalna preporučena doza je 80 mg dnevno.

Za bolesnike koji primaju stabilnu dozu lijeka Mycapssa potrebno je redovito pratiti IGF-1 i procjenjivati simptome prema odluci liječnika.

O prekidu liječenja lijekom Mycapssa i prebacivanju bolesnika na drugi analog somatostatina treba razmisliti ako se razine IGF-1 ne održe nakon liječenja maksimalnom preporučenom dozom od 80 mg dnevno ili ako bolesnik ne može podnositi liječenje lijekom Mycapssa.

#### *Propuštena doza*

Ako se doza lijeka Mycapssa propusti, dozu treba uzeti što je prije moguće i najmanje 6 sati prije sljedeće dogovorene doze, u protivnom se propuštena doza ne smije uzeti.

#### *Posebne populacije*

#### Starije osobe

Nema dokaza o smanjenoj podnošljivosti ili potrebi za promjenom doze u starijih bolesnika koji se liječe oktreotidom.

### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika sa stanjima Child Pugh A ili B. Bolesnici sa stanjem Child Pugh C nisu ispitani; preporučuje se pažljivo praćenje tih bolesnika prilikom započinjanja liječenja lijekom Mycapssa.

Kod bolesnika s cirozom jetre može se povećati poluvijek lijeka, što zahtijeva prilagođavanje doze održavanja.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Došlo je do značajnog povećanja izloženosti oktreetidu u bolesnika sa završnom fazom bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD). Bolesnici s ESRD-om moraju početi uzimati 20 mg lijeka Mycapssa dnevno. Dozu održavanja treba prilagoditi na temelju razina IGF-1, znakova i simptoma bolesnika te podnošljivosti.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Mycapssa u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Mycapssa kapsule treba progutati cijele s čašom vode, najmanje 1 sat prije ili barem 2 sata nakon jela. Kako bi se smanjila varijabilnost u pojedinog bolesnika, preporučuje se svakodnevni rutinski unos Mycapssa kapsula u odnosu na hranu (primjerice, lijek Mycapssa treba se redovito uzimati najmanje 1 sat prije doručka i najmanje 2 sata nakon večere) (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Općenito

Kako se tumori hipofize koji izlučuju hormon rasta ponekad mogu proširiti, prouzročivši ozbiljne komplikacije (npr. oštećenja vidnog polja), bitno je da se svi bolesnici pažljivo prate. Ako se pojavi dokaz o proširenju tumora, mogu se preporučiti drugi postupci.

Terapijske prednosti smanjenja razina hormona rasta i normalizacije koncentracije IGF-1 u ženskih akromegaličnih bolesnika mogu potencijalno vratiti plodnost. Bolesnice reproduktivne dobi treba savjetovati o korištenju adekvatne kontracepcije, ako je to potrebno, tijekom liječenja oktreetidom (vidjeti dio 4.6).

Funkciju štitnjače treba nadzirati u bolesnika na produljenom liječenju oktreetidom.

Funkciju jetre treba nadzirati tijekom terapije oktreetidom.

### Događaji vezani uz kardiovaskularni sustav

Prijavljene su bradikardija i nodalna aritmija (vidjeti dio 4.8). Možda će biti potrebna prilagodba doze lijekova kao što su beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili lijekovi za kontrolu ravnoteže tekućine i elektrolita (vidjeti dio 4.5).

## Žučni mjehur i povezani događaji

Kolelitijaza je zabilježena tijekom liječenja oktreetidom i može biti povezana s kolecistitisom (vidjeti dio 4.8). Uz to su prijavljeni i slučajevi kolangitisa kao komplikacija kolelitijaze kod bolesnika koji su primali injekcije oktreetida u nakon stavljanja lijeka u promet.

Preporučuje se ultrazvučno ispitivanje žučnog mjehura u intervalima od 6 do 12 mjeseci tijekom terapije lijekom Mycapssa.

## Metabolizam glukoze

Zbog njegova inhibitornog djelovanja na hormon rasta, glukagon i inzulin, oktreetid može utjecati na regulaciju glukoze. Tolerancija glukoze nakon obroka može biti smanjena. Kao što je prijavljeno u bolesnika liječenih supkutanim oktreetidom, u nekim slučajevima stanje trajne hiperglikemije može nastati kao rezultat kronične primjene. Prijavljena je i hipoglikemija.

Inzulinski zahtjevi u terapiji bolesnika s dijabetesom tipa I mogu se smanjiti primjenom oktreetida. Kod nedijabetičara i dijabetičara tipa II s djelomično netaknutim rezervama inzulina, primjena oktreetida može rezultirati povećanjem glikemije nakon jela. Stoga se preporučuje praćenje tolerancije glukoze i liječenja dijabetesa.

## Prehrana

Oktreetid može promijeniti apsorpciju prehrambenih masti u nekih bolesnika.

U nekih bolesnika koji primaju terapiju oktreetidom opažene su smanjene razine vitamina B12 i abnormalni Schilling testovi. Tijekom terapije lijekom Mycapssa preporučuje se nadzor razina vitamina B12 kod bolesnika s nedostatkom vitamina B12 u anamnezi.

## Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinci drugih lijekova na lijek Mycapssa

Utvrđeno je da istovremena primjena lijeka Mycapssa sesomeprazolom smanjuje bioraspoloživost lijeka Mycapssa. Lijekovi koji mijenjaju pH vrijednost gornjeg gastrointestinalnog trakta (npr. drugi inhibitori protonske pumpe, antagonisti H<sub>2</sub>-receptora i antacidi) mogu izmijeniti apsorpciju lijeka Mycapssa i dovesti do smanjenja bioraspoloživosti. Istovremena primjena lijeka Mycapssa s inhibitorima protonske pumpe, antagonistima H<sub>2</sub> receptora ili antacidima može zahtijevati veće doze lijeka Mycapssa.

Istovremena primjena lijeka Mycapssa s metoklopramidom smanjila je C<sub>max</sub> i AUC vrijednost oktreetida za prosječno oko 5%, odnosno 11%. Mycapssa se treba titrirati kako je indicirano za klinički/biokemijski učinak.

Istovremena primjena lijeka Mycapssa s loperamidom smanjila je C<sub>max</sub> i AUC vrijednost oktreetida za prosječno oko 9%, odnosno 3%. Mycapssa se treba titrirati kako je indicirano za klinički/biokemijski učinak.

## Učinci lijeka Mycapssa na druge lijekove

Uključeno je više mehanizama koji mogu dovesti do interakcija među lijekovima, kao što je inhibicija citokrom P450 enzima zbog suzbijanja hormona rasta, odgođeno želučano pražnjenje ili moguća povećana propusnost u nekim slučajevima. Stoga se interakcije lijekova mogu razlikovati ovisno o lijekovima. Zbog toga je druge lijekove s uskim terapijskim indeksom potrebno upotrebljavati uz oprez i prilagođavanje doze prema potrebi.

U kliničkom ispitivanju pokazano je da pomoćne tvari koje prolazno povećavaju propusnost (engl. *transient permeability enhancer*, TPE®) u formulaciji povećavaju intestinalnu apsorpciju oktreetida putem paracelularnog transporta, pomoću testa omjera laktuloze i manitola (vidjeti dio 5.1). Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima koji se prenose paracelularnim putem (npr. alendronat ili dezmopresin).

Prilagodba doze lijekova kao što su beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala ili lijekovi za kontrolu ravnoteže tekućine i elektrolita može biti potrebna kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Mycapssa (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena hidroklorotiazida i lijeka Mycapssa rezultirala je smanjenjem  $C_{max}$  od 9% i smanjenjem od 19% vrijednosti  $AUC_{(0-5)}$  za hidroklorotiazid. Može biti potrebno prilagođavanje doze hidroklorotiazida.

Prilikom istovremene primjene lijeka Mycapssa može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina i antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena metformina i lijeka Mycapssa nije uzrokovala značajne promjene u ranoj izloženosti metforminu.

Utvrđeno je da oktreetid slabi crijevnu apsorpciju ciklosporina (smanjenje od 71%  $C_{max}$  i 63%  $AUC_{(inf)}$ ). Može biti potrebna prilagodba doze ciklosporina.

Utvrđeno je da injekcije oktreetida odgađaju crijevnu apsorpciju cimetidina. Može biti potrebna prilagodba doze cimetidina.

Istovremena primjena injekcija oktreetida i bromokriptina povećava bioraspoloživost bromokriptina. Može biti potrebno prilagođavanje doze bromokriptina.

Istovremena primjena lizinoprila i lijeka Mycapssa povećava bioraspoloživost lizinoprila (50% povećanje  $C_{max}$  i 40% povećanje  $AUC_{(0-12)}$ ). Prilikom istovremene primjene lijeka Mycapssa može biti potrebna prilagodba doze lizinoprila.

Utvrđeno je da istovremena primjena digoksina i lijeka Mycapssa smanjuje stopu apsorpcije digoksina.

Istodobna primjena levonorgestrela i lijeka Mycapssa smanjuje bioraspoloživost levonorgestrela (38% smanjenje  $C_{max}$  i 24% smanjenje  $AUC_{(0-5)}$ ), što može smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva koji sadrže progestogene (vidjeti dio 4.6).

Istovremena primjena varfarina i lijeka Mycapssa nije dovela do značajnih promjena u ranoj izloženosti varfarinu.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Bolesnice reproduktivne dobi treba savjetovati o korištenju adekvatne kontracepcije, ako je to potrebno, tijekom liječenja oktreetidom (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena lijeka Mycapssa s levonorgestrelom smanjuje bioraspoloživost levonorgestrela (vidjeti dio 4.5). Smanjena bioraspoloživost može potencijalno smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva koji sadrže progestogene. Ženama treba savjetovati da koriste druge metode nehormonske kontracepcije ili rezervne metode kada se Mycapssa upotrebljava s oralnim kontraceptivima.

### Trudnoća

Postoje ograničene količine podataka (manje od 300 ishoda trudnoće) o upotrebi oktreotida u trudnica, a u otprilike jednoj trećini slučajeva ishodi trudnoće nisu poznati. Većina izvješća primljena je nakon uporabe oktreotida nakon stavljanja u promet, a više od 50% izloženih trudnoća zabilježeno je kod bolesnica s akromegalijom. Većina žena bila je izložena oktreotidu tijekom prvog tromjesečja trudnoće pri dozama u rasponu od 100-1200 mikrograma/dan supkutanog oktreotida ili 10-40 mg/mjesec oktreotida s dugotrajnim oslobađanjem. Urođene anomalije prijavljene su u oko 4% trudnoća u kojima je ishod poznat. U tim slučajevima ne postoji sumnja na uzročno-posljedični odnos s oktreotidom.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavanje upotrebe lijeka Mycapssa tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.4).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se oktreotid u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se oktreotid izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče. Mycapssa se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Nije poznato utječe li oktreotid na ljudsku plodnost. Kasno spuštanje testisa otkriveno je kod muških potomaka ženki štakora liječenih tijekom trudnoće i dojenja. Međutim, oktreotid nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora pri dozama do 1 mg/kg tjelesne težine po danu (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Mycapssa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na oprez tijekom vožnje ili upotrebe strojeva ako osjećaju omaglicu, asteniju/umor ili glavobolju tijekom liječenja lijekom Mycapssa.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom liječenja lijekom Mycapssa su uglavnom blagi do umjereni gastrointestinalni poremećaji, s boli u abdomenu, proljevom i mučninama kao najčešće prijavljivanim. Poznato je da se ukupna učestalost gastrointestinalnih nuspojava s vremenom smanjuje uz kontinuirano liječenje.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku prikupljene su iz kliničkih ispitivanja oktreotida i iskustva o sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava u skladu sa sljedećom klasifikacijom: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Popis nuspojava**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Iskustvo o sigurnosti nakon stavljanja u promet (učestalost nije poznata)</b>
Infekcije i infestacije			Divertikulitis, gastroenteritis, virusni gastroenteritis, oralni herpes	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Hemangiomi jetre	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija	Trombocitopenija*
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaksija*, alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti*
Endokrini poremećaji		Hipotireoza*, poremećaj štitnjače (npr. smanjena razina hormona za stimulaciju štitnjače, smanjena ukupna vrijednost T4 i smanjen slobodni T4)*		
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija**	Hipoglikemija**, smanjenje glukoze natašte**, anoreksija*	Smanjeni apetit, dijabetes mellitus, hipertrigliceridemija, dehidracija*	
Psijhijatrijski poremećaji			Uznemirenost, anksioznost, depresija, dezorijentacija, slušne i vizualne halucinacije, nesаница, izmijenjeno raspoloženje, promjene raspoloženja	

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Iskustvo o sigurnosti nakon stavljanja u promet (učestalost nije poznata)</b>
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja**	Omaglica	Osjećaj pečenja, sindrom karpalnog tunela, smetnje u pažnji, poremećaj okusa, hipoestezija, oštećenje memorije, parestezija, predsinkopa, sinusna glavobolja, pospanost, tremor	
Poremećaji oka			Povećano suženje	
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Srčani poremećaji		Bradikardija**	Nodalna aritmija, tahikardija*	Poremećaj srca, aritmije*
Krvožilni poremećaji			Naleti vrućine, hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Dispneja*	Poremećaj nosne sluznice, iritacija grla	
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu, proljev, mučnina, zatvor**, nadutost**	Dispepsija, povraćanje, abdominalna nadutost*, steatoreja*, meka stolica**, promjena boje stolice**, abdominalna nelagoda, širenje abdomena, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest	Akutni pankreatitis, promjena učestalosti stolice, suha usta, fekalna inkontinencija, povećan volumen izmeta, česta stolica, gastrointestinalni poremećaj, poremećaj gastrointestinalnog motiliteta, krvarenje hemoroida, bolno gutanje, ezofagealna ahalezija, povećanje parotide, rektalni tenesmus	
Poremećaji jetre i žuči	Kolelitijaza**	Kolecistitis**, bilijarni mulj*, hiperbilirubinemija*	Opstrukcija žučovoda, žutica, sindrom nakon kolecistektomije, bilijarni grčevi, poremećaj žučnog mjehura, steatoza jetre	Akutni hepatitis bez kolestaze*, kolestatički hepatitis*, kolestaza*, kolestatička žutica*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež**, osip**, alopecija*	Alergijski dermatitis, hiperhidroza, hipertrichoza	Urtikarija*



<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Iskustvo o sigurnosti nakon stavljanja u promet (učestalost nije poznata)</b>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija	Bol u leđima, bol u kostima, bol u boku, bol u preponama, oticanje zglobova, mišićni grčevi, mišićno-koštana nelagoda, mišićno-koštana bol, mijalgija, bol u ekstremitetima, oticanje mekog tkiva	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <sup>1</sup>		Astenija, umor, periferno oticanje	Osjećaj nenormalnosti, osjećaj promjene tjelesne temperature, malaksalost, bol, osjetljivost, žeđ	
Pretrage		Povišeni rezultati ispitivanja funkcije jetre <sup>2</sup>	Povišena kreatin fosfokinaza u krvi, povišena razina kreatinina u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišena ureja u krvi, srčani šum, nepravilan srčani ritam, povišen faktor rasta nalik inzulinu, povišena lipaza, povišen tiroksin, smanjenje težine, povećanje težine	Povišen hormon rasta u krvi

\* Ove nuspojave nisu primijećene kod lijeka Mycapssa. Njihova je učestalost utvrđena na temelju podataka prikupljenih za oktreetida koji se ubrizgava

\*\* Vrlo česte ili česte nuspojave prijavljivane su češće za oktreetid koji se ubrizgava u odnosu na lijek Mycapssa

<sup>1</sup> Reakcije na mjestu injekcije prijavljene su kao vrlo česte nuspojave oktreetida koji se ubrizgava. Budući da je Mycapssa samo za primjenu kroz usta, ova nuspojava nije uključena u tablicu

<sup>2</sup> Za oktreetid koji se ubrizgava prijavljene su povišene razine transaminaza kao česta nuspojava, a povišene razine alkalne fosfataze i gama-glutamilttransferaze prijavljene su nakon stavljanja na tržište (učestalost nije poznata)

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Žučni mjehur i povezane reakcije*

Pokazalo se da analozi somatostatina inhibiraju kontraktilnost žučnog mjehura i smanjuju izlučivanje žuči, što može dovesti do nenormalnosti ili taloga u žučnom mjehuru. Ako dođe do pojave žučnih kamenaca, oni su obično asimptomatski; simptomatske kamence treba liječiti postupkom otapanja žučnim kiselinama ili kirurškim zahvatom.

##### *Srčani poremećaji*

Bradikardija je nuspojava analoga somatostatina. Promjene EKG-a uočene uz oktreetid uključuju produljenje QT intervala, promjene osi, ranu repolarizaciju, niski napon, prijelaz R/S, rani razvoj valova R i nespecifične promjene ST-T valova. Veza tih događaja s oktreetidom nije utvrđena jer mnogi od tih bolesnika imaju postojeće srčane bolesti (vidjeti dio 4.4).

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Prijavljen je ograničen broj slučajnih predoziranja injekcijama oktreotida u odraslih i djece. U odraslih osoba doze su se kretale od 2400 – 6000 mikrograma na dan primijenjenih kontinuiranom infuzijom (100 – 250 mikrograma/sat) ili supkutano (1500 mikrograma tri puta dnevno). Prijavljeni štetni događaji bili su aritmija, hipotenzija, srčani zastoj, hipoksija mozga, pankreatitis, hepatična steatoza, proljev, slabost, letargija, gubitak težine, hepatomegalija i laktacidoza.

Kod djece se doze kreću od 50 – 3000 mikrograma na dan primijenjenih kontinuiranom infuzijom (2,1 – 500 mikrograma/sat) ili supkutano (50 – 100 mikrograma). Jedini prijavljeni štetni događaj bio je blaga hiperglikemija.

Nisu prijavljeni neočekivani štetni događaji kod bolesnika s rakom koji su primali oktreotid supkutano pri dozama od 3000 – 30 000 mikrograma na dan u podijeljenim dozama.

Upravljanje predoziranjem je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi, somatostatin i analozi, ATK oznaka: H01CB02

#### Mehanizam djelovanja

Oktreotid je sintetički oktapeptidni derivat prirodno nastalog somatostatina sa sličnim farmakološkim učincima, ali s osjetno duljim trajanjem djelovanja. Inhibira patološki povećanu sekreciju hormona rasta te peptida i serotonina proizvedenih u gastro-entero-pankrealnom (GEP) endokrinom sustavu.

Kod životinja je oktreotid snažniji inhibitor otpuštanja hormona rasta, glukagona i inzulina od somatostatina, s većom selektivnošću za hormon rasta i supresiju glukagona.

U zdravih ispitanika uočeno je da oktreotid inhibira:

- otpuštanje hormona rasta stimulirano argininom, hipoglikemiju induciranu vježbanjem i inzulinom,
- oslobađanje inzulina, glukagona, gastrina i drugih peptida GEP endokrinog sustava nakon jela i oslobađanje inzulina i glukagona stimulirano argininom,
- otpuštanje hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) stimulirano hormonom za otpuštanje tireotropina (TRH).

Za razliku od somatostatina, oktreotid inhibira izlučivanje hormona rasta prvenstveno preko inzulina, a primjenu ne slijedi povećano lučenje hormona (tj. hormona rasta u bolesnika s akromegalijom).

#### Farmakodinamički učinci

U ispitivanju s jednom dozom provedenom na zdravim dobrovoljcima inhibicija hormona rasta uočena je kod svih ispitanika koji su primili lijek Mycapssa, u usporedbi s razinama hormona rasta prije uzimanja lijeka Mycapssa.

U ispitivanju osmišljenom za procjenu trajanja povećane intestinalne propusnosti inducirane uzimanjem lijeka Mycapssa uočeno je povećanje paracelularne propusnosti 2 sata nakon primjene lijeka Mycapssa i povratak na početnu vrijednost za 5,5 sati nakon primjene lijeka Mycapssa. Propusnost inducirana lijekom Mycapssa potpuno je reverzibilna unutar tog vremenskog razdoblja.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Mycapssa u bolesnika s akromegalijom utvrđene su u 3 klinička ispitivanja faze 3: 9-mjesečno, randomizirano, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje, nakon 6-mjesečne uvodne faze (OOC-ACM-302); 9-mjesečno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano placebom (OOC-ACM-303) i 7-mjesečno, otvoreno ispitivanje s početnim vrijednostima kao kontrolom (CH-ACM-01). Sva 3 ispitivanja bila su ispitivanja prebacivanja u bolesnika s akromegalijom koji su reagirali na liječenje ubrizgavajućim analogima somatostatina. Sva 3 ispitivanja obuhvaćaju izborne otvorene faze produljenja. U sva 3 ispitivanja početna doza lijeka Mycapssa bila je 40 mg (20 mg ujutro i 20 mg navečer). Povećanje doze lijeka Mycapssa dopušteno je tijekom titracije doza na 60 mg (40 mg ujutro i 20 mg uvečer) i do maksimalne doze od 80 mg dnevno (40 mg ujutro i 40 mg uvečer) dok se bolesnici nisu smatrali odgovarajuće kontroliranim na temelju biokemijskih rezultata i/ili kliničke prosudbe. Bolesnici su zatim zadržali ciljnu dozu do kraja liječenja.

#### *Ispitivanje OOC-ACM-302*

U aktivno kontroliranom ispitivanju (OOC-ACM-302), 146 bolesnika je započelo uvodno liječenje lijekom Mycapssa unutar intervala rutinskog doziranja od posljednjeg ubrizgavanja analoga somatostatina. Srednja vrijednost početne vrijednosti IGF-1 bila je 0,9 puta gornja granica normalne vrijednosti (GGN). 116 bolesnika (79,5%) dovršilo je 6-mjesečnu uvodnu fazu; 30 bolesnika (20,5%) je odustalo. Najčešći razlozi prekida tijekom uvodne faze bili su neuspjeh liječenja (5,5%) i štetni događaji (9,6%; najčešće blagi do umjereni gastrointestinalni događaji).

Od 146 bolesnika uključenih u ispitivanje, 92 bolesnika (63,0%) su dovršila uvodnu fazu i bili biokemijski kontrolirani (definirano kao  $IGF-1 \leq 1,3$  puta GGN i hormon rasta  $< 2,5$  ng/ml). Ti su bolesnici randomizirani kako bi nastavili s liječenjem lijekom Mycapssa ili se vratili na prethodno liječenje ubrizgavajućim analogima somatostatina.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju OOC-ACM-302 je bio udio bolesnika koji su biokemijski kontrolirani tijekom 9-mjesečne randomizirane kontrolirane faze liječenja (engl. *randomised controlled treatment*, RCT). Bolesnik se smatrao biokemijski kontroliranim ako je prosjek IGF-1 prilagođen prema vremenu za sve procjene IGF-1 tijekom RCT faze bio  $< 1,3$  puta GGN.

90,9% bolesnika liječenih lijekom Mycapssa naspram 100% bolesnika liječenih ubrizgavajućim analogima somatostatina biokemijski je kontrolirano tijekom RCT faze. Primarna mjera ishoda ispunila je unaprijed zadani kriterij neinfernornosti od -20% (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 2: Rezultati primarne mjere ishoda ispitivanja OOC-ACM-302**

	<b>Mycapssa</b> (N = 55)	<b>Ubrizgavajući analogi somatostatina</b> (N = 37)
<b>Primarna analiza</b>		
Biokemijski kontrolirani <sup>1</sup> , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Razlika u prilagođenim omjerima <sup>2</sup>	-9,1	
95% CI	(-19,9; 0,5)	

<sup>1</sup> Definirano kao prosječni IGF-1 prilagođen prema vremenu od svih procjena IGF-1 tijekom RCT faze  $< 1,3$  puta GGN

<sup>2</sup> Prilagođena razlika i CI dobiveni su primjenom stratificirane M&N metode  
CI = interval pouzdanosti; IGF-1 = faktor rasta nalik inzulinu 1; M&N = Miettinen & Nurminen;  
RCT = randomizirano kontrolirano liječenje; GGN = gornja granica normale

Tablica 3 uključuje podatke o aktivnim simptomima akromegalije prijavljenima tijekom uvodne faze i RCT faze OOC-ACM-302 ispitivanja.

**Tablica 3: Udio bolesnika s aktivnim simptomima akromegalije u broju bolesnika koji su uključeni u randomiziranu kontroliranu fazu liječenja u ispitivanju OOC-ACM-302**

Simptom	Uvodna faza		RCT faza	
	Početna vrijednost u uvodnoj fazi liječenja ubrizgavajućim analogima somatostatina % (N = 92)	Kraj uvodne faze Mycapssa % (N = 92)	Kraj RCT faze Ubrizgavajući analogi somatostatina % (N = 37)	Kraj RCT faze Mycapssa % (N = 55)
Bol u zglobovima	71	62	70	60
Oticanje u ekstremitetima	47	33	41	42
Znojenje	50	42	54	38
Umor	75	64	65	64
Glavobolja	50	48	43	53

RCT = randomizirano kontrolirano liječenje

#### Ispitivanje OOC-ACM-303

Ispitivanje kontrolirano placebom OOC-ACM-303 uključivalo je 56 bolesnika. Srednja vrijednost početne vrijednosti IGF-1 bila je 0,8 puta GGN. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je udio bolesnika koji su zadržali svoj biokemijski odgovor prilagođen za dozu somatostatina, definiran slično kriterijima uključivanja, kao razina IGF-1 manja ili jednaka razini GGN nakon 9 mjeseci liječenja. 58,2% bolesnika liječenih lijekom Mycapssa naspram 19,4% bolesnika liječenih placebom zadržalo je svoj biokemijski odgovor ( $p = 0,0079$ ; vidjeti Tablicu 4).

**Tablica 4: Rezultati primarne mjere ishoda ispitivanja OOC-ACM-303**

	Mycapssa (N = 28)	Placebo (N = 28)
Održani biokemijski odgovor <sup>1</sup> , prilagođeni udjeli <sup>2</sup>	58,16	19,42
Razlika u prilagođenim udjelima <sup>2</sup>	38,74	
95% CI	(10,68; 59,90)	
p-vrijednost	0,0079	

<sup>1</sup> Definiran kao prosječni IGF-1  $\leq 1 \times$  GGN nakon 9 mjeseci liječenja. Rani prekid primjene smatrao se izostankom odgovora.

<sup>2</sup> Prilagođeno za skupinu liječenja, početnu dozu SRL-a i početnu razinu IGF-1

CI = interval pouzdanosti; IGF-1 = faktor rasta nalik inzulinu 1; SRL = ligand receptora somatostatina; GGN = gornja granica normalnog

#### Ispitivanje CH-ACM-01

Ispitivanje kontrolirano početnom vrijednošću CH-ACM-01 uključivalo je 151 bolesnika. Srednja vrijednost početne vrijednosti IGF-1 bila je 0,9 puta GGN. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je udio osoba s odgovorom na kraju 7-mjesečne faze osnovnog liječenja. Odgovor je definiran slično kriterijima uključivanja, kao razine IGF-1 manje od 1,3 puta gornja granica normalnih vrijednosti (GGN) i razine hormona rasta manje od 2,5 ng/ml. Ukupno 64,9% bolesnika bili su ispitanici s odgovorom na kraju faze osnovnog liječenja (vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5: Rezultati primarne mjere ishoda ispitivanja CH-ACM-01**

	<b>Mycapssa</b> (N = 151)
Bolesnici s odgovorom <sup>1</sup> , n (%)	98 (64,9)
Egzaktni 95% CI za % <sup>2</sup>	(58,4; 74,2)

<sup>1</sup> Definirano kao IGF-1 < 1,3 puta GGN (prilagođeno za dob i spol) i 2-satni integrirani hormon rasta < 2,5 ng/ml nakon 7 mjeseci liječenja (analiza LOCF)

<sup>2</sup> Dobiveno primjenom metode Clopper-Pearson (egzaktne)

CI = interval pouzdanosti; IGF-1 = faktor rasta nalik inzulinu 1; LOCF = zadnje promatranje provedeno nadalje (engl. *last observation carried forward*); GGN = gornja granica normalnog

Pojedinačni rezultati simptoma za oticanje ekstremiteta i bolove u zglobovima pokazali su statistički značajna poboljšanja na kraju razdoblja osnovnog liječenja dok su liječeni lijekom Mycapssa, u usporedbi s početnom vrijednošću dok su liječeni analogima somatostatina koji se ubrizgavaju (p = 0,0165 i p = 0,0382).

### Pedijatrijska populacija

Za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Oralno primijenjen oktreotid apsorbira se u crijevima paracelularnim putem. Pomoćne tvari koje prolazno pojačavaju propusnost (TPE®) u formulaciji olakšavaju apsorpciju oktreotida. U kliničkom ispitivanju pokazano je da TPE pomoćne tvari povećavaju crijevnu apsorpciju paracelularnim putem, korištenjem testa omjera laktuloze i manitola (vidjeti dio 4.5). Pokazalo se da je povećana propusnost prolazna i reverzibilna (vidjeti dio 5.1).

U zdravih ispitanika sistemska izloženost, mjerena AUC-om, jedne oralne doze lijeka Mycapssa (20 mg oktreotidacetata) bila je 95% do 100% jedne doze subkutano primijenjenog oktreotidacetata (0,1 mg oktreotidacetata), što je dokazalo usporedivu izloženost. Vršne razine oktreotida ( $C_{max}$ ) bile su 22% - 33% niže nakon peroralne primjene u usporedbi sa supkutanom primjenom. Vrijeme apsorpcije je bilo dulje nakon peroralne primjene nego nakon supkutane primjene; vršne koncentracije postignute su nakon medijana od 1,67-2,5 sati nakon peroralne primjene i nakon 0,5 sati nakon supkutane primjene.

Nakon primjene lijeka Mycapssa u jednoj dozi, sistemska izloženost oktreotidu kod zdravih ispitanika povećavala se proporcionalno dozi između 3 i 40 mg. Kod bolesnika s akromegalijom došlo je do porasta u srednjoj vrijednosti koncentracija oktreotida (povezano s dozom) u plazmi nakon kronične primjene lijeka Mycapssa od 40 mg (20 mg dvaput dnevno), 60 mg (40 mg ujutro / 20 mg uvečer) i 80 mg (40 mg dvaput dnevno).

### Učinak hrane na oralnu apsorpciju

U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, primjena lijeka Mycapssa od 20 mg s hranom dovela je do smanjenja u količini apsorpcije od približno 90%. Potpuni obroci bogati mastima dani 1 sat prije ili 2 sata nakon doze značajno su smanjili apsorpciju lijeka Mycapssa (vidjeti dio 4.2).

U svim ispitivanjima faze 3, kapsule Mycapssa uzimane su najmanje 1 sat prije ili najmanje 2 sata nakon uzimanja bilo kakve hrane.

## Distribucija

Nakon supkutanog ubrizgavanja volumen raspodjele iznosi 0,27 l/kg, a ukupni klirens iz tijela 160 ml/min. Vezivanje na proteine plazme iznosi 65%. Količina oktreotida vezanog uz krvne stanice je zanemariva.

## Eliminacija

Poluvijek eliminacije nakon supkutane primjene je 100 minuta. Većina peptida eliminira se putem stolice, dok se oko 32% izlučuje nepromijenjeno u urinu.

Nakon jednokratne peroralne primjene lijeka Mycapssa poluvijek je bio sličan onom kod supkutane primjene (2,66 sati i 2,27 sati).

Kod bolesnika s akromegalijom eliminacija nakon kroničnog doziranja bila je nešto sporija od one uočene u zdravih dobrovoljaca, uz srednje vrijednosti prividnog poluvijeka u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 3,2 - 4,5 sata u rasponu doza (20 mg, 40 mg, 60 mg i 80 mg). Eliminacija završava približno 48 sati nakon posljednje doze u bolesnika koji su postigli razine stanja dinamičke ravnoteže u plazmi.

## Posebne populacije bolesnika

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Izloženost ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nije znatno odstupala od izloženosti u odgovarajućih zdravih kontrola. Ispitanici s bolesti bubrega u završnoj fazi (ESRD) koji zahtijevaju dijalizu imaju višu srednju vrijednost koncentracije u plazmi od onih s teškim oštećenjem funkcije bubrega, s višim srednjim vrijednostima za vršnu koncentraciju u plazmi, izloženost (AUC) i poluvijek, u skladu s učinkom oštećenja funkcije bubrega na izloženost oktreotidu (vidjeti dio 4.2).

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Kapacitet eliminacije može se smanjiti u bolesnika s cirozom jetre, ali ne i u bolesnika s bolesti masne jetre.

Farmakokinetika oktreotida nakon primjene 10 mg ili 20 mg lijeka Mycapssa u ispitanika sa stabilnom cirozom i portalnom hipertenzijom (Child Pugh A ili B) bila je usporediva s farmakokinetikom u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika sa stadijem Child Pugh A ili B.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksikologije akutnog i ponovljenog doziranja, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti oktreotidacetata na životinjama nisu otkrila nikakva posebna sigurnosna pitanja za ljude.

Reproduktivna ispitivanja oktreotidacetata u životinja nisu otkrila nikakve dokaze o teratogenim, embrio-fetalnim ili drugim reproduktivnim učincima zbog doziranja roditelja oktreotidom u dozi od 1 mg/kg/dan. Određeno usporavanje fiziološkog rasta primijećeno je u potomaka štakora, no bilo je prolazno i moglo se pripisati inhibiciji hormona rasta ostvarenoj prekomjernom farmakodinamičkom aktivnošću (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena nikakva posebna ispitivanja u mladim štakora. U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja uočen je smanjen rast i sazrijevanje u prvoj generaciji potomaka (F1) ženki kojima je davan oktreotid tijekom cijele trudnoće i dojenja. Uočeno je kašnjenje u spuštanju testisa za muške potomke F1, no plodnost zahvaćenih mužjaka F1 ostala je normalna. Stoga su prethodno spomenuta opažanja bila prolazna i smatrala se posljedicom inhibicije hormona rasta.

## Karcinogenost/kronična toksičnost

U štakora koji su primali oktreotidacetat pri svakodnevnoj supkutanoj dozi do 1,25 mg/kg tjelesne težine uočeni su fibrosarkomi, pretežno u većem broju muških životinja, na mjestu supkutane injekcije nakon 52, 104 i 113/116 tjedana. Na kontrolnim štakorima je također došlo do lokalnih tumora, međutim razvoj tih tumora pripisuje se poremećaju fibroplazije nastalom trajnim nadražujućim učincima na mjestima ubrizgavanja, što je pojačano kiselim vehikulumom s mliječnom kiseline/manitolom. Čini se da je ova nespecifična reakcija tkiva specifična za štakore. Neoplastične lezije nisu uočene niti u miševa koji su primali dnevne supkutane injekcije oktreotida pri dozama do 2 mg/kg tijekom 98 tjedana, niti u pasa liječenih svakodnevnim supkutanim dozama oktreotida tijekom 52 tjedna, kao ni u makaki majmuna koji su oralno liječeni s 20 mg oktreotida dnevno (kapsulama oktreotida) tijekom 9 mjeseci.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Povidon  
Natrijev kaprilat  
Magnezijev klorid  
Polisorbat 80  
Glicerolkaprilat  
Gliceroltrikaprilat  
Želatina  
Titanijev dioksid (E171)  
Metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1  
Talk  
Trietilcitrati  
Silicijev dioksid, koloidni bezvodni  
Natrijev hidrogenkarbonat  
Natrijev laurilsulfat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Mycapssa se može držati izvan hladnjaka do 1 mjesec pri temperaturi koja ne premašuje 25°C, nakon čega se lijek mora baciti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Poliklorotrifluoretilen [PCTFE]/polietilen [PE]/polivinilklorid [PVC]-aluminijski blisteri.

Pakiranje od 28 želučanootpornih tvrdih kapsula.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Bolesnike treba uputiti da pažljivo izvade kapsule iz blistera. Bolesnici trebaju nježno pritisnuti vrh ili dno kapsule; ne trebaju pritiskati sredinu kapsule jer bi je mogli oštetiti. Ako je kapsula napuknuta ili slomljena, bolesnike treba savjetovati da je bace i izvade novu kapsulu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1690/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pharbil Pharma GmbH  
Reichenberger Strasse 43  
33605 Bielefeld  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mycopssa 20 mg želučanootporne tvrde kapsule  
oktreotid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži oktreotidacetat u količini koja odgovara 20 mg oktreotida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

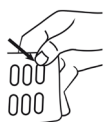
želučanootporne tvrde kapsule  
28 želučanootpornih tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Kako izvaditi kapsulu:



Pritisnite LAGANO na vrh ili na dno kapsule.



NEMOJTE pritiskati sredinu kapsule.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Tijekom uporabe Mycapssa se može čuvati na temperaturi do najviše 25 °C tijekom najviše 1 mjeseca.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1690/001

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Mycapssa

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Mycapssa 20 mg želučanootporne kapsule  
oktreotid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amryt Pharmaceuticals DAC

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Mycapssa 20 mg želučanootporne tvrde kapsule oktreotid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Mycapssa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mycapssa
3. Kako uzimati lijek Mycapssa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Mycapssa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Mycapssa i za što se koristi

Mycapssa sadrži djelatnu tvar oktreotid. Oktreotid je sintetički oblik somatostatina, prirodne tvari koja kontrolira oslobađanje ljudskog hormona rasta. Oktreotid djeluje na isti način kao i somatostatin, no njegovo djelovanje traje duže pa ga nije potrebno toliko često uzimati.

Mycapssa se koristi za terapiju održavanja kod odraslih osoba sa akromegalijom, stanjem u kojem tijelo proizvodi previše hormona rasta. Koristi se kod bolesnika kod kojih je već dokazana korist lijekova poput somatostatina.

Hormon rasta obično regulira rast tkiva, organa i kostiju. U akromegaliji povećana proizvodnja hormona rasta (obično od nekanceroznog tumora u hipofizi) dovodi do povećanja kostiju i određenih tkiva te simptoma poput glavobolje, prekomjernog znojenja, utrnulosti šaka i stopala, umora i bolova u zglobovima. Liječenje lijekom Mycapssa može pomoći ublažiti simptome.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mycapssa

##### Nemojte uzimati lijek Mycapssa

- ako ste alergični na oktreotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

##### Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Mycapssa ili tijekom liječenja ako imate:

- **probleme sa srcem ili s cirkulacijom krvi** jer lijek može utjecati na brzinu i pravilnost srčanog ritma.
- **probleme sa žučnim mjehurom.** Oktreotid može uzrokovati stvaranje kamenaca, a liječnik će Vam preporučiti da u tom slučaju obavljate ultrazvučne preglede, obično svakih 6 do 12 mjeseci dok se liječite ovim lijekom.
- **dijabetes,** jer Mycapssa može utjecati na šećer u krvi. Tijekom dugoročne uporabe može doći do trajno povišenih razina šećera u krvi. Također su prijavljene i niske razine šećera u krvi. Stoga liječnik može preporučiti nadzor razine šećera u krvi i liječenje dijabetesa.

Ako imate dijabetes tipa I i primete inzulin, Vaše će doze možda trebati smanjiti tijekom liječenja lijekom Mycapssa.

- ako ste ikad imali **nedostatak vitamina B12**. Ako ste dosad imali nedostatak vitamina B12, liječnik će tijekom liječenja lijekom Mycapssa možda povremeno provjeravati razinu vitamina B12 jer ovaj lijek može smanjiti razine vitamina B12 u krvi.

#### Nadzor tijekom liječenja

Tumori hipofize koji stvaraju višak hormona rasta i dovode do akromegalije nekad se povećaju, uzrokujući ozbiljne komplikacije kao što su problemi s vidom. Vrlo je bitno pratiti rast tumora tijekom uzimanja lijeka Mycapssa. Ako se pojavi dokaz o širenju tumora, liječnik može propisati drugačije liječenje.

Liječnik će redovito provjeravati funkciju jetre za vrijeme liječenja te će provjeriti funkciju štitne žlijezde ako se terapija lijekom Mycapssa produži.

#### **Djeca i adolescenti**

Lijek Mycapssa se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer nije poznato je li siguran ili učinkovit u ovoj dobnoj skupini.

#### **Ostali lijekovi i Mycapssa**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Recite svom liječniku ako uzimate sljedeće lijekove jer mogu promijeniti način rada lijeka Mycapssa:

- lijekovi koji kontroliraju ili smanjuju želučanu kiselinu
- metoklopramid: lijek za liječenje mučnine i povraćanja
- loperamid: lijek za liječenje proljeva

Također obavijestite liječnika ako uzimate neke od sljedećih lijekova na koje bi mogla utjecati uporaba lijeka Mycapssa. Ako uzmete ove lijekove, Vaš će liječnik možda morati prilagoditi doze tih lijekova:

- lijekovi koji se nazivaju beta blokatori, a koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka, bolesti srca ili drugih bolesti
- lijekovi koji se nazivaju blokatori kalcijevih kanala, a koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka ili bolesti srca
- hidroklorotiazid: lijek za liječenje visokog krvnog tlaka i oticanja tkiva uzrokovanih viškom tekućine
- kinidin: lijek za liječenje nepravilnog srčanog ritma
- lisinopril: lijek za liječenje visokog krvnog tlaka i drugih bolesti srca i određenih bolesti bubrega
- digoksin: lijek za liječenje slabosti srca i nepravilnih otkucaja srca
- lijekovi za liječenje ravnoteže tekućine i elektrolita
- inzulin ili drugi lijekovi za liječenje dijabetesa
- ciklosporin: lijek za suzbijanje odbacivanja transplantata, liječenje teških kožnih bolesti, teških upala očiju i zglobova
- bromokriptin: lijek za liječenje Parkinsonove i drugih bolesti (npr. tumora hipofize) i kao pomoć pri odvikavanju
- oralna kontracepcija, poput kontracepcijskih tableta: lijek za sprječavanje trudnoće ili za liječenje intenzivnog menstrualnog krvarenja  
Mycapssa može smanjiti učinkovitost oralnih hormonskih kontraceptiva koji sadrže progestogene.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati lijek Mycapssa tijekom trudnoće i dojenja. Ovo je mjera opreza, jer postoje ograničene informacije o primjeni lijeka Mycapssa tijekom trudnoće i dojenja.

Žene koje mogu zatrudnjati trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Mycapssa. Razgovarajte o odgovarajućim metodama sa svojim liječnikom jer Mycapssa može smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva koji sadrže progestogene. Ako koristite takvu kontracepciju, savjetuje se primjena drugih nehormonskih metoda kontracepcije ili primjena dodatne metode dok uzimate lijek Mycapssa.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Mycapssa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, izbjegavajte vožnju i rad sa strojevima ako je Vaša sposobnost reagiranja smanjena uslijed nuspojava kao što su omaglica, slabost/umor ili glavobolja.

### **Mycapssa sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati lijek Mycapssa**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Preporučena početna doza je 1 kapsula dvaput dnevno.**

Liječnik će postupno povećavati dozu u koracima od 1 kapsule dnevno radi odgovarajuće kontrole Vaše bolesti, do **maksimalne** preporučene dnevne doze od **4 kapsule**. Vaš će liječnik provjeravati simptome i razine tvari koja se zove faktor rasta nalik inzulinu otprilike svaka 2 tjedna nakon svakog povećanja kako bi provjerio kako Vaše tijelo reagira na novu dozu i pronašao odgovarajuću dozu za Vas.

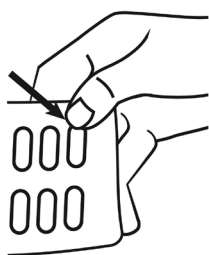
Vaš će liječnik rjeđe provjeravati simptome kad budete na redovitoj svakodnevnoj dozi. Tijekom tih provjera Vaš će liječnik osigurati da lijek i dalje dobro radi za Vas.

### **Metode primjene**

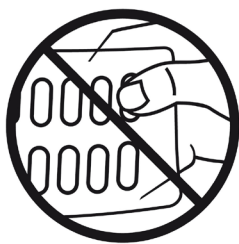
Uvijek uzmite ovaj lijek prema uputama liječnika. Progutajte cijelu kapsulu s čašom vode, najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon jela. Preporučeno je imati rutinski raspored za uzimanje lijeka Mycapssa u odnosu na hranu svakoga dana (na primjer, rutinski uzimajte lijek Mycapssa barem 1 sat prije doručka te najmanje 2 sata nakon večere).

Kako izvaditi kapsulu iz blistera:

Pritisnite LAGANO na vrh ili na dno kapsule.



NEMOJTE pritiskati sredinu kapsule. To bi je moglo oštetiti.  
Ako je kapsula napuknuta ili slomljena, bacite je (uklonite) i izvadite drugu kapsulu.



#### **Ako uzmete više lijeka Mycapssa nego što ste trebali**

Ako ste slučajno uzeli više lijeka Mycapssa nego što ste trebali, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah o tome obavijestite svog liječnika.

#### **Ako zaboravite uzeti lijek Mycapssa**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Primijenite jednu dozu čim se sjetite, pod uvjetom da je uzmete najmanje 6 sati prije sljedeće dogovorene doze. U suprotnom preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Mycapssa**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prestanete uzimati lijek Mycapssa, Vaši se simptomi akromegalije mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave se mogu pojaviti sa sljedećim učestalostima:

**Vrlo česte** (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba)

- bol u trbuhu
- proljev
- mučnina
- povećana razina šećera u krvi
- glavobolja
- zatvor
- vjetrovi
- kamenci

**Česte** (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 10 osoba)

- omaglica
- nelagoda ili nadutost ili oticanje trbuha
- probavne smetnje
- upala želučane sluznice
- bolest uzrokovana refluksom želučanih sokova
- povraćanje
- bol u zglobovima
- slabost, umor
- oticanje ruku i/ili nogu
- povišene razine jetrenih enzima
- niska razina šećera u krvi
- promjena boje stolice, mekana stolica
- gubitak teka
- usporeni otkucaji srca

- otežano disanje
- višak masnoće u stolici
- akutna upala žučnog mjehura
- zgušnjavanje žuči
- povećana razina bilirubina u krvi, otpadnog proizvoda iz procesa razgradnje crvenih krvnih zrnaca
- svrbež, osip
- gubitak kose
- problemi sa štitnjačom

**Manje česte** (mogu se pojaviti kod manje od 1 na 100 osoba)

- upala neuobičajenih vrećica u stijenci debelog crijeva
- upala sluznice želuca i crijeva
- herpes (ranice) na sluznici usta
- neagresivni tumor krvnih žila jetre
- smanjen broj bijelih krvnih zrnaca
- smanjeni tek
- šećerna bolest
- dehidracija
- visoke vrijednosti masti triglicerida u krvi
- nemir
- tjeskoba
- depresija, dezorijentacija, promijenjeno raspoloženje, promjene raspoloženja
- slušne halucinacije, vizualne halucinacije
- poteškoće sa spavanjem
- bol, utrnulost i trnci u zapešću ili ruci
- poremećaj pažnje
- smetnje u okusu
- smanjena memorija
- nenormalan osjećaj, poput smanjenog osjećaja dodira, žarenja, bockanja, trnaca i svrbeža
- osjećaj nesvjestice
- glavobolja zbog blokiranih sinusa
- pospanost
- drhtanje
- povećano izlučivanje suza
- nepravilni otkucaji srca, ubrzani otkucaji srca
- iznenadno crvenilo kože i osjećaj velike vrućine
- nizak krvni tlak
- poremećaj unutarnje sluznice u nosu, nadraživanje grla
- akutna upala gušterače
- promjena navike pražnjenja crijeva
- suha usta
- inkontinencija stolice, povećana zapremina stolice
- česta stolica
- poremećaj želuca i crijeva, poput poremećaja pokretljivosti
- krvarenje hemoroida (šuljeva)
- bol prilikom gutanja
- poremećaj pod nazivom ahalazija, koja može uzrokovati da donji sfinkter jednjaka ostane zatvoren, što izaziva poteškoće u gutanju
- proširenje parotidne (podušne) žlijezde
- osjećaj nepotpunog pražnjenja crijeva
- začepljenje žučnog kanala
- žuta boja kože, unutarnjih organa i/ili bjeloočnica
- pritužbe nakon kirurškog uklanjanja žučnog mjehura, što se naziva postkolecistektomični sindrom
- napadaj žučnog mjehura, poremećaj žučnog mjehura
- masna jetra

- alergijska upala kože
- povećano znojenje
- stanje prekomjerne dlakavosti
- bolovi, poput boli u leđima, boli u kostima, boli u bokovima, boli u preponama
- oticanje zglobova
- mišićni spazmi
- nelagoda ili bol u mišićima i kostima
- bol u rukama i nogama
- oticanje mekog tkiva
- nenormalan osjećaj ili nelagoda
- osjećaj promjene tjelesne temperature
- osjetljivost
- žeđ
- srčani šum
- povećana ili smanjena težina
- povišene razine vrijednosti u krvi za:
  - kreatin fosfokinazu
  - kreatinin
  - laktat dehidrogenazu
  - ureju
  - faktor rasta nalik inzulinu
  - lipazu
  - tiroksin

**Nepoznate** (učestalost nije moguće ocijeniti iz dostupnih podataka)

- poremećaj srca
- povišene razine hormona rasta u krvi
- nizak broj trombocita, što može dovesti do stvaranja modrica ili krvarenja
- ozbiljne alergijske reakcije ili druge alergijske reakcije
- nenormalan ritam srca
- upala jetre
- smanjen protok žuči
- žutica
- koprivnjača

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Mycapssa**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Mycapssa se može držati izvan hladnjaka do 1 mjeseca, ali ne smije se čuvati iznad 25 °C, nakon čega se lijek mora baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Mycapssa sadrži**

- Djelatna tvar je oktreotid. Jedna kapsula sadrži oktreotidacetat u količini koja odgovara 20 mg oktreotida.
- Ostali sastojci su povidon, natrijev kaprilat, magnezijev klorid, polisorbit 80, glicerolkaprilat, gliceroltrikaprilat, želatina, titanijev dioksid (E171), metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, talk, trietilcitrati, silicijev dioksid, koloidni bezvodni, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev laurilsulfat (pogledajte dio 2 „Mycapssa sadrži natrij“).

### **Kako Mycapssa izgleda i sadržaj pakiranja**

Mycapssa su bijele želučanootporne tvrde kapsule (želučanootporne kapsule). Zapakirane su u plastične/aluminijske blistere u kutiji.

Veličina pakiranja: 28 želučanootpornih tvrdih kapsula

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irska

#### **Proizvođač**

Pharbil Pharma GmbH  
Reichenberger Strasse 43  
33605 Bielefeld  
Njemačka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.