

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mycapssa 20 mg capsule rigide gastroresistenti

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene octreotide acetato equivalente a 20 mg di octreotide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida gastroresistente (capsula gastroresistente)

Capsule rigide di gelatina con rivestimento enterico, di colore bianco, misura 0

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Mycapssa è indicato per il trattamento di mantenimento in pazienti adulti con acromegalia che hanno risposto e hanno tollerato il trattamento con analoghi della somatostatina.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il trattamento può essere avviato in qualsiasi momento dopo l'ultima iniezione dell'analogo della somatostatina e prima di quando sarebbe stata somministrata l'iniezione successiva. La somministrazione dell'analogo iniettabile della somatostatina deve essere interrotta. Il trattamento deve essere iniziato con 40 mg al giorno, somministrati come 20 mg due volte al giorno. Durante la titolazione della dose, i livelli del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) e i segni e sintomi del paziente devono essere monitorati ogni 2 settimane o a discrezione del medico, in base agli aggiustamenti della dose da prendere in considerazione. La dose deve essere aumentata a incrementi di 20 mg al giorno per ottenere un controllo adeguato.

La dose giornaliera di 60 mg deve essere somministrata suddivisa in 40 mg al mattino e 20 mg alla sera. La dose giornaliera di 80 mg deve essere somministrata suddivisa in 40 mg al mattino e 40 mg alla sera.

La dose massima raccomandata è di 80 mg al giorno.

Per i pazienti che ricevono una dose stabile di Mycapssa, il monitoraggio di IGF-1 e la valutazione dei sintomi devono essere effettuati periodicamente, a discrezione del medico.

Se i livelli di IGF-1 non vengono mantenuti dopo il trattamento alla dose massima raccomandata di 80 mg al giorno o se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento con Mycapssa, deve essere valutata l'interruzione di Mycapssa e il passaggio dei pazienti a un altro analogo della somatostatina.

#### *Dose dimenticata*

Se viene saltata una dose di Mycapssa, questa deve essere assunta il prima possibile e almeno 6 ore prima della dose programmata successiva, in caso contrario, la dose dimenticata non deve essere assunta.

## *Popolazioni speciali*

### Anziani

Non vi sono evidenze di ridotta tollerabilità o necessità di modificare la dose nei pazienti anziani trattati con octreotide.

### Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti in classe A o B di Child-Pugh. I pazienti in classe C di Child-Pugh non sono stati studiati; si raccomanda un attento monitoraggio di questi pazienti quando si inizia il trattamento con Mycapssa.

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica l'emivita del medicinale può aumentare, rendendo necessario un aggiustamento della dose di mantenimento.

### Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) si osserva un aumento significativo dell'esposizione a octreotide. I pazienti con ESRD devono iniziare ad assumere Mycapssa alla dose di 20 mg al giorno. La dose di mantenimento deve essere regolata in base ai livelli di IGF-1, ai segni e ai sintomi del paziente e alla tollerabilità.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mycapssa nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule di Mycapssa devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua, almeno 1 ora prima di mangiare o almeno 2 ore dopo aver mangiato. Per ridurre al minimo la variabilità nel singolo paziente, si raccomanda un'assunzione giornaliera regolare delle capsule di Mycapssa in relazione ai pasti (ad esempio, Mycapssa deve essere assunto regolarmente almeno 1 ora prima di colazione e almeno 2 ore dopo cena) (vedere paragrafo 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Informazioni generali

Poiché i tumori ipofisari che secernono ormone della crescita (GH) a volte possono espandersi, causando gravi complicanze (ad es. deficit del campo visivo), è essenziale monitorare attentamente tutti i pazienti. Se si manifestano evidenze di un'espansione del tumore, possono essere consigliabili delle procedure alternative.

I benefici terapeutici di una riduzione dei livelli di GH e della normalizzazione della concentrazione di IGF-1 nelle pazienti affette da acromegalia potrebbero potenzialmente ripristinare la fertilità. Le pazienti in età fertile devono essere informate della necessità di adottare un adeguato metodo contraccettivo, se necessario, durante il trattamento con octreotide (vedere paragrafo 4.6).

La funzione tiroidea deve essere monitorata nei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con octreotide.

La funzione epatica deve essere monitorata durante la terapia con octreotide.

#### Eventi cardiovascolari correlati

Sono stati segnalati casi di bradicardia e aritmia nodale (vedere paragrafo 4.8). Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di medicinali come betabloccanti, calcio-antagonisti o agenti per il controllo del bilancio idroelettrolitico (vedere paragrafo 4.5).

#### Colecisti ed eventi correlati

Durante il trattamento con octreotide sono stati segnalati casi di colelitiasi, eventualmente associata a colecistite (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, sono stati segnalati casi di colangite come complicanza della colelitiasi in pazienti che hanno ricevuto iniezioni di octreotide nel contesto post-marketing.

Durante la terapia con Mycapssa si raccomanda un esame ecografico della colecisti a intervalli di 6-12 mesi circa.

#### Metabolismo del glucosio

A causa della sua azione inibitoria su GH, glucagone e insulina, l'octreotide può influire sulla regolazione del glucosio. La tolleranza al glucosio post-prandiale può essere compromessa. Come segnalato nei pazienti trattati con octreotide per via sottocutanea, in alcuni casi la somministrazione cronica può indurre uno stato di iperglicemia persistente. Sono stati segnalati anche casi di ipoglicemia.

La somministrazione di octreotide può ridurre il fabbisogno di insulina nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo I. Nei soggetti non diabetici e nei soggetti con diabete di tipo II con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione di octreotide può comportare aumenti post-prandiali della glicemia. Si raccomanda pertanto di monitorare la tolleranza al glucosio e la terapia antidiabetica.

#### Alimentazione

In alcuni pazienti, octreotide può alterare l'assorbimento dei grassi alimentari.

In alcuni pazienti in terapia con octreotide sono stati osservati livelli ridotti di vitamina B12 e risultati anomali al test di Schilling. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di vitamina B12 durante la terapia con Mycapssa nei pazienti con storia di deficit di vitamina B12.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè è essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti di altri medicinali su Mycapssa

È stato riscontrato che la co-somministrazione di Mycapssa con esomeprazolo riduce la biodisponibilità di Mycapssa. Medicinali che alterano il pH del tratto gastrointestinale superiore (ad es. altri inibitori della pompa protonica, antagonisti dei recettori H2 e antiacidi) possono alterare l'assorbimento di Mycapssa e comportare una riduzione della sua biodisponibilità. La co-somministrazione di Mycapssa con inibitori della pompa protonica, antagonisti dei recettori H2 o antiacidi può richiedere un aumento delle dosi di Mycapssa.

La co-somministrazione di Mycapssa con metoclopramide ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC di octreotide in media di circa il 5% e l'11%, rispettivamente. Mycapssa deve essere titolato in relazione agli effetti clinici/biochimici.

La co-somministrazione di Mycapssa con loperamide ha ridotto la  $C_{max}$  e l'AUC di octreotide in media di circa il 9% e il 3%, rispettivamente. Mycapssa deve essere titolato in relazione agli effetti clinici/biochimici.

#### Effetti di Mycapssa su altri medicinali

Vari meccanismi possono comportare delle interazioni farmaco-farmaco, come l'inibizione degli enzimi del citocromo P450 dovuta alla soppressione dell'ormone della crescita, un ritardo dello svuotamento gastrico o, in alcuni casi, un possibile aumento della permeabilità. Pertanto, le interazioni farmaco-farmaco possono variare da un medicinale all'altro. Di conseguenza, altri medicinali con un indice terapeutico ristretto devono essere utilizzati con cautela e le dosi devono essere aggiustate secondo necessità.

In uno studio clinico è stato dimostrato, utilizzando il test lattulosio/mannitolo, che gli eccipienti TPE® (*enhancer* transitori della permeabilità) contenuti nella formulazione aumentano l'assorbimento intestinale di octreotide attraverso il trasporto paracellulare (vedere paragrafo 5.1). Non sono stati condotti studi di interazione con altri medicinali trasportati per via paracellulare (ad es. alendronato o desmopressina).

Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di medicinali come betabloccanti, calcio-antagonisti o agenti per il controllo dell'equilibrio idroelettrolitico in caso di somministrazione concomitante di Mycapssa (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di idroclorotiazide (HCTZ) e Mycapssa ha comportato una diminuzione della  $C_{max}$  e dell'AUC<sub>(0-5)</sub> di HCTZ del 9% e del 19%, rispettivamente. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di HCTZ.

Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose di insulina e di medicinali antidiabetici in caso di somministrazione concomitante di Mycapssa (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di metformina e Mycapssa non ha comportato cambiamenti significativi dell'esposizione precoce a metformina.

È stato riscontrato che octreotide riduce l'assorbimento intestinale di ciclosporina (diminuzione della  $C_{max}$  del 71% e dell'AUC<sub>(inf)</sub> del 63%). Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di ciclosporina.

È stato riscontrato che le iniezioni di octreotide ritardano l'assorbimento intestinale di cimetidina. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di cimetidina.

La co-somministrazione di iniezioni di octreotide e bromocriptina aumenta la biodisponibilità della bromocriptina. Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose di bromocriptina.

La co-somministrazione di lisinopril e Mycapssa aumenta la biodisponibilità di lisinopril (aumento della  $C_{max}$  del 50% e aumento dell'AUC<sub>(0-12)</sub> del 40%). Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di lisinopril in caso di somministrazione concomitante di Mycapssa.

È stato riscontrato che la co-somministrazione di digossina e Mycapssa riduce il tasso di assorbimento della digossina.

La co-somministrazione di levonorgestrel e Mycapssa riduce la biodisponibilità di levonorgestrel (diminuzione della  $C_{max}$  del 38% e dell'AUC<sub>(0-5)</sub> del 24%), con possibile riduzione dell'efficacia dei contraccettivi orali contenenti progestinici (vedere paragrafo 4.6).

La co-somministrazione di warfarin e Mycapssa non ha comportato cambiamenti significativi dell'esposizione precoce a warfarin.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le pazienti in età fertile devono essere informate della necessità di adottare un adeguato metodo contraccettivo, se necessario, durante il trattamento con octreotide (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di Mycapssa con levonorgestrel riduce la biodisponibilità di levonorgestrel (vedere paragrafo 4.5). Una minore biodisponibilità può potenzialmente ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali contenenti progestinici. Alle donne deve essere consigliata l'adozione di un metodo contraccettivo alternativo non ormonale o un metodo supplementare quando Mycapssa viene utilizzato con contraccettivi orali.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di octreotide in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte) e in circa un terzo dei casi gli esiti della gravidanza non sono noti. La maggior parte delle segnalazioni sono state ricevute dopo l'uso post-marketing di octreotide e oltre il 50% delle gravidanze esposte sono state segnalate in pazienti con acromegalia. La maggior parte delle donne è stata esposta a octreotide durante il primo trimestre di gravidanza a dosi comprese tra 100 e 1 200 microgrammi/die di octreotide per via sottocutanea oppure a 10-40 mg/mese di octreotide a rilascio prolungato. Sono state segnalate anomalie congenite in circa il 4% delle gravidanze di cui è noto l'esito. In questi casi, non si sospetta alcuna relazione causale con octreotide.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Mycapssa durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

Non è noto se octreotide sia escreto nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di octreotide nel latte. Il rischio per i neonati non può essere escluso. Mycapssa non deve essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non è noto se octreotide abbia effetti sulla fertilità umana. Negli animali è stata riscontrata una discesa tardiva dei testicoli nella prole maschile di madri trattate durante la gravidanza e l'allattamento. Octreotide, tuttavia, non ha compromesso la fertilità nei ratti di entrambi i sessi a dosi fino a 1 mg/kg/die di peso corporeo (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Mycapssa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari in caso di capogiri, astenia/stanchezza o cefalea durante il trattamento con Mycapssa.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate durante il trattamento con Mycapssa sono principalmente costituite da disturbi gastrointestinali da lievi a moderati, con dolore addominale, diarrea e nausea

segnalati più frequentemente. È noto che la frequenza complessiva delle reazioni avverse gastrointestinali diminuisce nel tempo con la prosecuzione del trattamento.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) elencate di seguito sono state raccolte dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing in merito alla sicurezza di octreotide.

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo la seguente frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Esperienza post-marketing in merito alla sicurezza (frequenza non nota)</b>
Infezioni ed infestazioni			Diverticolite, gastroenterite, gastroenterite virale, herpes orale	
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)			Emangioma epatico	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia	Trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi*, reazioni allergiche/di ipersensibilità*
Patologie endocrine		Ipotiroidismo*, alterazioni tiroidee (ad es. riduzione della tireotropina, diminuzione di T4 totale e diminuzione di T4 libera)*		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia**	Ipoglicemia**, alterata glicemia a digiuno **, anoressia*	Riduzione dell'appetito, diabete mellito, ipertrigliceridemia, disidratazione*	
Disturbi psichiatrici			Agitazione, ansia, depressione, disorientamento, allucinazione uditiva, allucinazione visiva, insonnia, alterazione dell'umore, sbalzi d'umore	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Esperienza post-marketing in merito alla sicurezza (frequenza non nota)</b>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea**	Capogiro	Sensazione di bruciore, sindrome del tunnel carpale, disturbi dell'attenzione, disgeusia, ipoestesia, compromissione della memoria, paraestesia, presincope, cefalea sinusale, sonnolenza, tremore	
Patologie dell'occhio			Aumento della lacrimazione	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie cardiache		Bradycardia**	Aritmia nodale, tachicardia*	Disturbi cardiaci, aritmie*
Patologie vascolari			Vampate, ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*	Disturbo della mucosa nasale, irritazione della gola	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea, nausea, stipsi**, flatulenza**	Dispepsia, vomito, gonfiore addominale*, steatorrea*, feci molli**, alterazione del colore delle feci **, fastidio addominale, distensione addominale, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo	Pancreatite acuta, cambiamento nelle abitudini intestinali, bocca secca, incontinenza fecale, aumento del volume fecale, movimenti intestinali frequenti, disturbo gastrointestinale, disturbo della motilità gastrointestinale, emorragia emorroidaria, odinofagia, acalasia esofagea, ingrossamento delle ghiandole parotidi, tenesmo rettale	
Patologie epatobiliari	Colelitiasi**	Colecistite**, fango biliare*, iperbilirubinemia*	Ostruzione del dotto biliare, ittero, sindrome post-colecistectomia, colica biliare, disturbi della colecisti, steatosi epatica	Epatite acuta senza colestasi*, epatite colestatica*, colestasi*, ittero colestatico*



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Esperienza post-marketing in merito alla sicurezza (frequenza non nota)</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito**, eruzione cutanea**, alopecia*	Dermatite allergica, iperidrosi, ipertricosi	Orticaria*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	Dolore alla schiena, dolore osseo, dolore al fianco, dolore all'inguine, gonfiore delle articolazioni, spasmi muscolari, fastidio muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore agli arti, gonfiore dei tessuti molli	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione <sup>1</sup>		Astenia, stanchezza, edema periferico	Sensazione di anormalità, percezione di variazione della temperatura corporea, malessere, dolore, dolorabilità, sete	
Esami diagnostici		Test di funzionalità epatica elevati <sup>2</sup>	Creatinfosfochinasi ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, lattato deidrogenasi ematica aumentata, urea ematica aumentata, soffio cardiaco, frequenza cardiaca irregolare, fattore di crescita insulino-simile aumentato, lipasi aumentata, tiroxina aumentata, diminuzione di peso, aumento di peso	Ormone della crescita ematico aumentato

\* Queste reazioni avverse non sono state osservate con Mycapssa. Le loro frequenze sono state stabilite sulla base dei dati relativi alla formulazione iniettabile di octreotide.

\*\* Reazioni avverse molto comuni o comuni segnalate più frequentemente per la formulazione iniettabile di octreotide rispetto a Mycapssa.

<sup>1</sup> Le reazioni in sede di iniezione sono state segnalate come ADR molto comune per la formulazione iniettabile di octreotide. Poiché Mycapssa viene somministrato solo per via orale, questo ADR non è incluso nella tabella.

<sup>2</sup> Per la formulazione iniettabile di octreotide sono stati segnalati livelli elevati di transaminasi come ADR comune, mentre livelli elevati di fosfatasi alcalina e di gammaglutammitransferasi sono stati segnalati post-marketing (frequenza non nota).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Colecisti e reazioni correlate*

È stato dimostrato che gli analoghi della somatostatina inibiscono la contrattilità della colecisti e riducono la secrezione biliare, con possibili conseguenti anomalie a carico della colecisti o formazione di fango biliare. In presenza di calcoli biliari, questi sono generalmente asintomatici; i calcoli

sintomatici devono essere trattati mediante terapia di dissoluzione con acidi biliari o intervento chirurgico.

#### *Patologie cardiache*

La bradicardia è una reazione avversa degli analoghi della somatostatina. Le alterazioni ECG osservate con octreotide includono prolungamento del QT, deviazioni assiali, ripolarizzazione precoce, basso voltaggio, transizione R/S, progressione precoce dell'onda R e alterazioni aspecifiche del tratto ST-T. Non è stata stabilita una relazione tra questi eventi e octreotide perché molti di questi pazienti presentano delle patologie cardiache di base (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

È stato segnalato un numero limitato di sovradosaggi accidentali con iniezioni di octreotide in soggetti adulti e pediatrici. Negli adulti le dosi variavano da 2 400 a 6 000 microgrammi/die, somministrati per infusione continua (100-250 microgrammi/h) o per via sottocutanea (1 500 microgrammi tre volte al giorno). Gli eventi avversi segnalati sono stati aritmia, ipotensione, arresto cardiaco, ipossia cerebrale, pancreatite, steatosi epatica, diarrea, debolezza, letargia, perdita di peso, epatomegalia e acidosi lattica.

Nei bambini, le dosi variavano da 50 a 3 000 microgrammi/die somministrati per infusione continua (2,1-500 microgrammi/h) o per via sottocutanea (50-100 microgrammi). L'unico evento avverso segnalato è stata una lieve iperglicemia.

Non sono stati segnalati eventi avversi inattesi in pazienti oncologici che hanno ricevuto octreotide per via sottocutanea a dosi di 3 000-30 000 microgrammi/die in dosi suddivise.

La gestione del sovradosaggio è sintomatica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari, ipotalamici ed analoghi, somatostatina ed analoghi, codice ATC: H01CB02

#### Meccanismo d'azione

Octreotide è un derivato sintetico octapeptide della somatostatina presente in natura, con effetti farmacologici simili, ma con una durata d'azione notevolmente prolungata. Inibisce l'aumento patologico della secrezione di GH e dei peptidi e della serotonina prodotti all'interno del sistema endocrino gastro-entero-pancreatico (GEP).

Negli animali, octreotide è un inibitore più potente del rilascio di GH, glucagone e insulina rispetto alla somatostatina, con una maggiore selettività per la soppressione di GH e glucagone.

Nei soggetti sani, è stato dimostrato che octreotide inibisce:

- il rilascio di GH stimolato da arginina e da ipoglicemia indotta da attività fisica e insulina,
- il rilascio post-prandiale di insulina, glucagone, gastrina, di altri peptidi del sistema endocrino GEP e il rilascio di insulina e glucagone stimolato da arginina,
- il rilascio di tireotropina (TSH) indotto dall'ormone di rilascio della tireotropina (TRH).

A differenza della somatostatina, octreotide inibisce la secrezione di GH in maniera preferenziale rispetto all'insulina e la sua somministrazione non è seguita da un'ipersecrezione di ormoni (ovvero di GH nei pazienti con acromegalia) dovuta a un effetto "rebound".

### Effetti farmacodinamici

In uno studio a dose singola condotto su volontari sani, in tutti i soggetti che hanno ricevuto Mycapssa è stata osservata l'inibizione di GH rispetto ai livelli di GH precedenti alla somministrazione di Mycapssa.

In uno studio volto a valutare la durata dell'aumento della permeabilità intestinale indotto da Mycapssa, è stato osservato un aumento della permeabilità paracellulare 2 ore dopo la somministrazione di Mycapssa e un ritorno al valore basale entro 5,5 ore dopo la somministrazione di Mycapssa. La permeabilità indotta da Mycapssa è completamente reversibile all'interno di questa finestra temporale.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Mycapssa in pazienti con acromegalia sono state stabilite in 3 studi clinici di fase 3: uno studio randomizzato verso controllo attivo, in aperto, della durata di 9 mesi, preceduto da una fase di run-in di 6 mesi (OOC-ACM-302); uno studio randomizzato in doppio cieco e controllato verso placebo, della durata di 9 mesi (OOC-ACM-303); e uno studio controllato verso il basale, in aperto, della durata di 7 mesi (CH-ACM-01). Tutti e 3 gli studi sono stati condotti su pazienti affetti da acromegalia che avevano risposto al trattamento con analoghi iniettabili della somatostatina. Tutti e 3 gli studi hanno previsto delle fasi opzionali di estensione in aperto. In tutti e 3 gli studi, la dose iniziale di Mycapssa è stata di 40 mg (20 mg al mattino e 20 mg alla sera). L'aumento della dose di Mycapssa è stato consentito durante la titolazione della dose a 60 mg (40 mg al mattino e 20 mg alla sera) e fino a una dose massima di 80 mg al giorno (40 mg al mattino e 40 mg alla sera), finché i pazienti non sono stati considerati adeguatamente controllati sulla base dei risultati biochimici e/o del giudizio clinico. I pazienti hanno successivamente mantenuto la dose target fino alla fine del trattamento.

#### *Studio OOC-ACM-302*

Nello studio con controllo attivo (OOC-ACM-302), 146 pazienti hanno iniziato il trattamento di run-in con Mycapssa entro l'intervallo di dosaggio di routine dalla loro ultima iniezione con analogo della somatostatina. Il valore medio di IGF-1 al basale era 0,9 volte il limite superiore della norma (ULN). 116 pazienti (79,5%) hanno completato la fase di run-in di 6 mesi; 30 pazienti (20,5%) hanno interrotto il trattamento. Le cause più frequenti di interruzione durante la fase di run-in sono state il fallimento del trattamento (5,5%) e gli eventi avversi (9,6%; per lo più eventi gastrointestinali da lievi a moderati).

Dei 146 pazienti arruolati, 92 (63,0%) hanno completato la fase di run-in e hanno raggiunto il controllo biochimico (definito come  $IGF-1 \leq 1,3 \times ULN$  e  $GH < 2,5 \text{ ng/mL}$ ). Questi pazienti sono stati randomizzati a proseguire la terapia con Mycapssa oppure a tornare al loro trattamento precedente con analoghi iniettabili della somatostatina.

L'endpoint primario di efficacia dello studio OOC-ACM-302 è stato la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il controllo biochimico durante la fase di trattamento randomizzato controllato (RCT) di 9 mesi. Un paziente era considerato sotto controllo biochimico se la media ponderata nel tempo del valore di IGF-1 di tutte le valutazioni di IGF-1 durante la fase RCT era  $< 1,3 \times ULN$ .

Il 90,9% dei pazienti trattati con Mycapssa rispetto al 100% dei pazienti trattati con analoghi iniettabili della somatostatina è stato sotto controllo biochimico durante la fase RCT. L'endpoint primario ha soddisfatto il criterio di non inferiorità prespecificato di -20% (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Risultati per l'endpoint primario dello studio OOC-ACM-302**

	<b>Mycapssa (N = 55)</b>	<b>Analoghi iniettabili della somatostatina (N = 37)</b>
<b>Analisi primaria</b>		
Sotto controllo biochimico <sup>1</sup> , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Differenza tra percentuali aggiustate <sup>2</sup>	-9,1	
IC al 95%	(-19,9; 0,5)	

<sup>1</sup> Definito come media ponderata nel tempo del valore di IGF-1 in tutte le valutazioni di IGF-1 durante la fase RCT < 1,3 x ULN.

<sup>2</sup> Differenza aggiustata e IC sono stati ottenuti con il metodo M&N stratificato.

IC = intervallo di confidenza; IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile 1; M&N = Miettinen & Nurminen; RCT = trattamento controllato randomizzato; ULN = limite superiore della norma

La Tabella 3 riporta i dati sui sintomi di acromegalia in atto segnalati durante la fase di run-in e la fase RCT dello studio OOC-ACM-302.

**Tabella 3: Percentuale di pazienti con sintomi di acromegalia in atto tra i pazienti arruolati nella fase di trattamento controllato randomizzato dello studio OOC-ACM-302**

Sintomo	Fase di run-in		Fase RCT	
	Analoghi iniettabili della somatostatina nella fase di Run-in al basale % (N = 92)	Fine della fase di Run-in Mycapssa % (N = 92)	Fine della fase RCT Analoghi iniettabili della somatostatina % (N = 37)	Fine della fase RCT Mycapssa % (N = 55)
Dolori articolari	71	62	70	60
Gonfiore degli arti	47	33	41	42
Sudorazione	50	42	54	38
Stanchezza	75	64	65	64
Cefalea	50	48	43	53

RCT = trattamento randomizzato controllato

#### *Studio OOC-ACM-303*

Lo studio OOC-ACM-303 controllato con placebo ha arruolato 56 pazienti. Il valore IGF-1 medio al basale era 0,8 x ULN. L'endpoint primario di efficacia è stata la percentuale, aggiustata per dose di somatostatina, di pazienti che hanno mantenuto la risposta biochimica, definita in modo simile ai criteri di inclusione, come un livello di IGF-1 inferiore o uguale all'ULN alla fine dei 9 mesi di trattamento. Il 58,2% dei pazienti trattati con Mycapssa rispetto al 19,4% dei pazienti trattati con placebo ha mantenuto la propria risposta biochimica (p = 0,0079; vedere Tabella 4).

**Tabella 4: Risultati dell'endpoint primario dello studio OOC-ACM-303**

	<b>Mycapssa</b> (N = 28)	<b>Placebo</b> (N = 28)
Mantenimento della risposta biochimica <sup>1</sup> , percentuali aggiustate <sup>2</sup>	58,16	19,42
Differenza tra percentuali aggiustate <sup>2</sup>	38,74	
IC al 95%	(10,68; 59,90)	
valore p	0,0079	

<sup>1</sup> Definito come IGF-1 medio  $\leq 1 \times$  ULN dopo 9 mesi di trattamento. L'interruzione anticipata è stata considerata come mancata risposta.

<sup>2</sup> Aggiustata per gruppo di trattamento, dose di SRL basale e livello di IGF-1 basale.

IC = intervallo di confidenza; IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile 1; SRL = ligando del recettore della somatostatina; ULN = limite superiore della norma

#### *Studio CH-ACM-01*

Lo studio CH-ACM-01 controllato verso il basale ha arruolato 151 pazienti. Il valore medio basale di IGF-1 era  $0,9 \times$  ULN. L'endpoint primario di efficacia è stata la percentuale di responder al termine della fase di trattamento principale, della durata di 7 mesi. La risposta è stata definita in modo simile ai criteri di inclusione, come livelli di IGF-1 inferiori a  $1,3 \times$  ULN e livelli di GH inferiori a  $2,5 \text{ ng/mL}$ . Complessivamente, il 64,9% dei pazienti ha risposto alla terapia alla fine della fase di trattamento principale (vedere Tabella 5).

**Tabella 5: Risultati dell'endpoint primario dello studio CH-ACM-01**

	<b>Mycapssa</b> (N = 151)
Responder <sup>1</sup> , n (%)	98 (64,9)
IC esatto al 95% per % <sup>2</sup>	(58,4; 74,2)

<sup>1</sup> Definito come valore di IGF-1  $< 1,3 \times$  ULN (aggiustato per età e sesso) e concentrazione integrata di GH delle 2 ore  $< 2,5 \text{ ng/mL}$  dopo 7 mesi di trattamento (analisi LOCF)

<sup>2</sup> Ottenuto con il metodo (esatto) di Clopper-Pearson

IC = intervallo di confidenza; GH = ormone della crescita; IGF-1 = fattore di crescita insulino-simile 1; LOCF = ultima osservazione portata a termine; ULN = limite superiore della norma

Durante la terapia con Mycapssa i punteggi individuali dei sintomi per gonfiore degli arti e dolore articolare hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo (rispettivamente  $p = 0,0165$  e  $p = 0,0382$ ) alla fine del periodo di trattamento principale rispetto al basale, ossia alla terapia con analoghi iniettabili della somatostatina..

#### Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Ocetreotide somministrato per via orale viene assorbito a livello intestinale attraverso la via paracellulare. Gli eccipienti TPE® (*enhancer* transitori della permeabilità) contenuti nella formulazione facilitano l'assorbimento di ocetreotide. In uno studio clinico è stato dimostrato, utilizzando il test lattulosio/mannitolo, che gli eccipienti TPE aumentano l'assorbimento intestinale attraverso la via paracellulare (vedere paragrafo 4.5). L'aumento della permeabilità si è dimostrato transitorio e reversibile (vedere paragrafo 5.1).

Nei soggetti sani l'esposizione sistemica, misurata mediante AUC, di una singola dose orale di Mycapssa (20 mg di ocetreotide acetato) è stata pari al 95-100% di quella di una singola dose di

octreotide acetato per via sottocutanea (0,1 mg di octreotide acetato), a dimostrazione di un'esposizione sovrapponibile. I livelli di picco di octreotide ( $C_{max}$ ) sono stati inferiori del 22-33% dopo somministrazione orale rispetto alla somministrazione per via sottocutanea. Il tempo di assorbimento è stato più lungo dopo la somministrazione orale rispetto alla somministrazione per via sottocutanea; le concentrazioni di picco sono state raggiunte a una mediana di 1,67-2,5 ore dopo la somministrazione orale e a 0,5 ore dopo la somministrazione sottocutanea.

Dopo la somministrazione di una singola dose di Mycapssa, l'esposizione sistemica di octreotide nei soggetti sani è aumentata in maniera proporzionale alla dose per dosi comprese tra 3 e 40 mg. Nei pazienti con acromegalia è stato osservato un aumento correlato alla dose delle concentrazioni plasmatiche medie di octreotide dopo somministrazione cronica di Mycapssa 40 mg (20 mg due volte al giorno), 60 mg (40 mg al mattino/20 mg alla sera) e 80 mg (40 mg due volte al giorno).

#### *Effetto del cibo sull'assorbimento orale*

In studi condotti su volontari sani, la somministrazione di Mycapssa 20 mg con il cibo ha portato a una riduzione dell'assorbimento di circa il 90%. Pasti completi ad alto contenuto lipidico consumati 1 ora prima o 2 ore dopo la dose hanno ridotto significativamente l'assorbimento di Mycapssa (vedere paragrafo 4.2).

In tutti gli studi di fase 3 con Mycapssa, le capsule sono state assunte almeno 1 ora prima o 2 ore dopo aver mangiato.

#### Distribuzione

Dopo iniezione sottocutanea, il volume di distribuzione è 0,27 L/kg e la clearance corporea totale è 160 mL/min. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 65%. La quantità di octreotide legata alle cellule ematiche è trascurabile.

#### Eliminazione

L'emivita di eliminazione dopo somministrazione sottocutanea è di 100 minuti. La maggior parte del peptide viene eliminata attraverso le feci, mentre circa il 32% viene escreto immutato nelle urine.

L'emivita dopo una singola somministrazione orale di Mycapssa è risultata simile a quella per via sottocutanea (rispettivamente 2,66 ore e 2,27 ore).

Nei pazienti con acromegalia, l'eliminazione dopo somministrazione cronica è risultata leggermente più lenta di quella osservata nei volontari sani, con valori medi di emivita apparente allo stato stazionario compresi tra 3,2 e 4,5 ore per le diverse dosi (20 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg). L'eliminazione è completa circa 48 ore dopo l'ultima dose nei pazienti che hanno raggiunto livelli plasmatici stabili.

#### Popolazioni speciali di pazienti

##### *Pazienti con compromissione renale*

L'esposizione in soggetti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) non è stata sostanzialmente diversa da quella dei controlli sani abbinati. Nei soggetti con insufficienza renale allo stadio terminale (ESRD) e con necessità di dialisi, le concentrazioni plasmatiche medie sono risultate più elevate rispetto ai soggetti con compromissione renale severa, con valori medi più elevati di concentrazione plasmatica di picco, esposizione (AUC) ed emivita, in linea con gli effetti della compromissione renale sull'esposizione a octreotide (vedere paragrafo 4.2).

##### *Pazienti con compromissione epatica*

La capacità di eliminazione può essere ridotta nei pazienti con cirrosi epatica, ma non nei pazienti con steatosi epatica.

La farmacocinetica di octreotide dopo la somministrazione di Mycapssa 10 mg o 20 mg in soggetti con cirrosi stabile e ipertensione portale (Child-Pugh A o B) è stata paragonabile alla farmacocinetica in volontari sani (vedere paragrafo 4.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti in classe A o B di Child-Pugh.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità a dosi acute e ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione condotti per octreotide acetato negli animali non hanno evidenziato alcun problema di sicurezza specifico per l'uomo.

Gli studi sulla riproduzione con octreotide acetato condotti sugli animali non hanno rivelato alcuna evidenza di effetti teratogeni, embrio-fetali o altri effetti sulla riproduzione dovuti a octreotide a dosi parentali fino a 1 mg/kg/die. Nella prole dei ratti è stato notato un certo ritardo della crescita fisiologica, risultato transitorio e attribuibile all'inibizione di GH causata da eccessiva attività farmacodinamica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati condotti studi specifici sui ratti giovani. Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale è stata osservata una riduzione della crescita e della maturazione nella prima generazione filiale (F1) di madri a cui era stato somministrato octreotide per l'intero periodo della gravidanza e dell'allattamento. È stata osservata una discesa ritardata dei testicoli per la prole maschile F1, ma la fertilità dei cuccioli maschi F1 interessati è rimasta normale. Pertanto, le osservazioni di cui sopra sono state transitorie e considerate una conseguenza dell'inibizione di GH.

#### Cancerogenicità/tossicità cronica

Nei ratti che hanno ricevuto octreotide acetato a dosi sottocutanee giornaliere fino a 1,25 mg/kg di peso corporeo sono stati osservati fibrosarcomi, soprattutto in diversi animali maschi, nella sede di iniezione sottocutanea dopo 52, 104 e 113/116 settimane. Nei ratti di controllo si sono verificati anche tumori locali; tuttavia, lo sviluppo di questi tumori è stato attribuito ad alterazione fibroplastica prodotta da effetti irritanti duraturi in corrispondenza delle sedi di iniezione, potenziata dall'acidità del veicolo acido lattico/mannitolo. Questa reazione tissutale aspecifica sembra essere tipica dei ratti. Non sono state osservate lesioni neoplastiche nei topi sottoposti quotidianamente a iniezioni sottocutanee di octreotide a dosi fino a 2 mg/kg per 98 settimane, né nei cani trattati con dosi sottocutanee giornaliere di octreotide per 52 settimane, né nelle scimmie cynomolgus trattate per via orale con 20 mg/die di octreotide (sotto forma di capsule di octreotide) per 9 mesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone  
Sodio caprilato  
Magnesio cloruro  
Polisorbato 80  
Gliceril monocaprilato  
Gliceril tricaprilato  
Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Copolimero acido metacrilico - etilacrilato (1:1)  
Talco  
Trietil citrato  
Silice colloidale anidra  
Sodio bicarbonato  
Sodio laurilsolfato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Mycopssa può essere conservato fuori dal frigorifero fino a 1 mese, a temperatura non superiore a 25 °C; trascorso questo periodo, il medicinale deve essere eliminato.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio in policlorotrifluoroetilene [PCTFE]/polietilene [PE]/polivinilcloruro [PVC].

Confezione da 28 capsule rigide gastroresistenti.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I pazienti devono essere avvisati di rimuovere le capsule dal blister con delicatezza. I pazienti devono premere delicatamente sulla parte superiore o inferiore della capsula ed evitare di premere la parte centrale della capsula, in quanto ciò potrebbe danneggiarla. Se una capsula è danneggiata o rotta, i pazienti devono essere avvisati di eliminarla ed estrarre una nuova capsula.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1690/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pharbil Pharma GmbH  
Reichenberger Strasse 43  
33605 Bielefeld  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CARTONE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mycapssa 20 mg capsule rigide gastroresistenti  
octreotide

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene octreotide acetato equivalente a 20 mg di octreotide.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

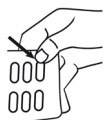
capsule rigide gastroresistenti  
28 capsule rigide gastroresistenti

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Come rimuovere la capsula:



Premere DELICATAMENTE sulla parte superiore o inferiore della capsula.



NON premere la parte centrale della capsula.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Durante l'uso, Mycapssa può essere conservato a una temperatura non superiore a 25 °C per un massimo di 1 mese.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1690/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Mycapssa

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mycapssa 20 mg capsule rigide gastroresistenti  
octreotide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Amryt Pharmaceuticals DAC

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Mycapssa 20 mg capsule rigide gastroresistenti octreotide

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Mycapssa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Mycapssa
3. Come prendere Mycapssa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Mycapssa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Mycapssa e a cosa serve

Mycapssa contiene il principio attivo octreotide. Octreotide è una forma sintetica della somatostatina, una sostanza naturale che controlla il rilascio dell'ormone della crescita umano. Octreotide funziona come la somatostatina, ma la sua azione dura più a lungo e non deve essere assunto così spesso.

Mycapssa viene utilizzato per il trattamento di mantenimento negli adulti affetti da acromegalia, una condizione in cui il corpo produce una quantità eccessiva di ormone della crescita. Viene utilizzato nei pazienti che hanno già dimostrato di ottenere un beneficio da medicinali come la somatostatina.

Normalmente, l'ormone della crescita regola la crescita di tessuti, organi e ossa. Nell'acromegalia, l'aumento della produzione di ormone della crescita (di solito dovuto a un tumore non maligno dell'ipofisi) porta a un aumento di volume delle ossa e di alcuni tessuti e causa sintomi come mal di testa, sudorazione eccessiva, intorpidimento delle mani e dei piedi, stanchezza e dolori articolari. Il trattamento con Mycapssa può aiutare ad alleviare i sintomi.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Mycapssa

##### Non prenda Mycapssa

- se è allergico a octreotide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Mycapssa o durante il trattamento se ha:

- **problemi cardiaci o di circolazione sanguigna**, poiché questo medicinale può influire sulla frequenza e sulla regolarità del battito cardiaco.
- **problemi alla cistifellea**. Octreotide può causare la formazione di calcoli biliari e il medico le raccomanderà di sottoporsi a un'ecografia, di solito ogni 6-12 mesi, durante il trattamento con questo medicinale.
- **diabete**, poiché Mycapssa può influire sulla glicemia. In caso di uso prolungato possono verificarsi aumenti persistenti dei livelli di zucchero nel sangue. Sono stati anche segnalati casi

di abbassamento della glicemia. Pertanto, il medico potrebbe consigliare il monitoraggio della glicemia e una terapia per il diabete.

In caso di diabete di tipo I e di trattamento con insulina, potrebbe essere necessario ridurre le dosi durante il trattamento con Mycapssa.

- sofferto in precedenza di carenza di **vitamina B12**. Se ha una storia di carenza di vitamina B12, il medico potrebbe decidere di controllare periodicamente il livello di vitamina B12 durante il trattamento con Mycapssa, poiché questo medicinale può ridurre i livelli di vitamina B12 nel sangue.

#### Monitoraggio durante il trattamento

I tumori dell'ipofisi che producono un eccesso di ormone della crescita e che causano acromegalia talvolta si ingrossano, dando luogo a complicanze serie come problemi della vista. Durante l'assunzione di Mycapssa è essenziale monitorare la crescita del tumore. Se si manifestano segni di un ingrossamento del tumore, il medico potrebbe prescrivere un trattamento diverso.

Il medico controllerà regolarmente la funzionalità epatica durante il trattamento e controllerà anche la funzione tiroidea in caso di trattamento prolungato con Mycapssa.

#### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Mycapssa non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni perché non è noto se questo medicinale sia sicuro o efficace in questa fascia di età.

#### **Altri medicinali e Mycapssa**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali, in quanto potrebbero modificare l'azione di Mycapssa:

- medicinali che controllano o riducono l'acidità dello stomaco
- metoclopramide: un medicinale per il trattamento di nausea e vomito
- loperamide: un medicinale per il trattamento della diarrea

Inoltre, informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, la cui azione potrebbe essere modificata in caso di uso concomitante di Mycapssa. Se assume questi medicinali, il medico potrebbe dover modificare le dosi di questi medicinali:

- medicinali chiamati betabloccanti, utilizzati per il trattamento dell'ipertensione, delle malattie cardiache o di altre patologie
  - medicinali chiamati calcio-antagonisti, utilizzati per il trattamento dell'ipertensione o delle malattie cardiache
  - idroclorotiazide: un medicinale per il trattamento dell'ipertensione e del gonfiore dei tessuti causato da un eccesso di liquidi
  - chinidina: un medicinale per il trattamento di irregolarità del ritmo cardiaco
  - lisinopril: un medicinale per il trattamento dell'ipertensione e di altre particolari malattie cardiache e renali
  - digossina: un medicinale per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e del battito cardiaco irregolare
  - medicinali per il trattamento del bilancio idroelettrolitico
  - insulina o altri medicinali per il trattamento del diabete
  - ciclosporina: un medicinale per la soppressione del rigetto in caso di trapianti e per il trattamento di gravi malattie della pelle e infiammazioni gravi degli occhi e delle articolazioni
  - bromocriptina: un medicinale per il trattamento della malattia di Parkinson e di altre malattie (ad es. tumori ipofisari) e per inibire la produzione di latte materno
  - contraccettivi orali, come la pillola anticoncezionale: un medicinale per impedire la gravidanza o per il trattamento di flussi mestruali troppo abbondanti
- Mycapssa può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali orali contenenti progestinici.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Eviti di assumere Mycapssa durante la gravidanza e l'allattamento. Si tratta di una misura precauzionale, in quanto le informazioni sull'uso di Mycapssa durante la gravidanza e l'allattamento sono limitate.

Le donne in età fertile in cui potrebbe verificarsi una gravidanza devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento con Mycapssa. Parli con il medico sui metodi più appropriati da utilizzare, in quanto Mycapssa può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali contenenti progestinici. Se si utilizzano questi contraccettivi, si consiglia pertanto di utilizzare altri metodi di contraccezione non ormonali oppure di aggiungere un altro metodo di contraccezione durante l'assunzione di Mycapssa.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Mycapssa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, eviti di guidare veicoli o di usare macchinari se la sua capacità di reazione è ridotta a causa di effetti indesiderati come capogiri, debolezza/stanchezza o mal di testa.

### **Mycapssa contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come prendere Mycapssa**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

**La dose iniziale raccomandata è di 1 capsula due volte al giorno.**

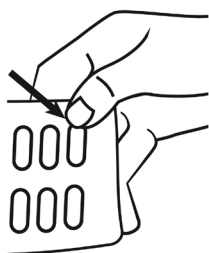
Il medico aumenterà gradualmente la dose con incrementi di 1 capsula al giorno per controllare adeguatamente la malattia, fino a una dose giornaliera **massima** raccomandata di **4 capsule**. Il medico controllerà i sintomi e i livelli di una sostanza chiamata fattore di crescita insulino-simile ogni 2 settimane circa dopo ogni aumento, per controllare come il corpo risponde alla nuova dose e stabilire la dose appropriata.

Una volta stabilita una dose giornaliera regolare, il medico controllerà i sintomi con minore frequenza. Durante questi controlli il medico si assicurerà che il medicinale continui ad essere efficace.

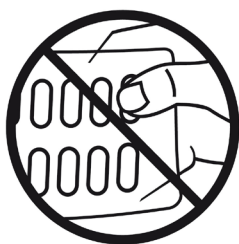
### **Modalità d'uso**

Prenda sempre questo medicinale secondo le istruzioni del medico. Ingerisca le capsule intere con un bicchiere d'acqua almeno 1 ora prima di mangiare o 2 ore dopo aver mangiato. Si raccomanda di pianificare in maniera regolare l'assunzione di Mycapssa in relazione ai pasti quotidiani (ad esempio, prendere Mycapssa regolarmente almeno 1 ora prima di colazione e almeno 2 ore dopo cena).

Come rimuovere una capsula dal blister:  
Premere DELICATAMENTE sulla parte superiore o inferiore della capsula.



NON premere la parte centrale della capsula. Ciò potrebbe danneggiarla.  
Se una capsula è danneggiata o rotta, gettarla via (smaltirla) e utilizzare un'altra capsula.



#### **Se prende più Mycapssa di quanto deve**

Se accidentalmente ha preso più Mycapssa di quanto deve, non prenda più questo medicinale e informi immediatamente il medico.

#### **Se dimentica di prendere Mycapssa**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda una dose non appena se ne ricorda, purché questo avvenga almeno 6 ore prima della dose programmata successiva. In caso contrario, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva all'orario abituale.

#### **Se interrompe il trattamento con Mycapssa**

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza prima aver consultato il medico. Se interrompe l'assunzione di Mycapssa, i sintomi dell'acromegalia potrebbero ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi con le seguenti frequenze:

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore addominale (pancia)
- diarrea
- nausea
- aumento del livello di zuccheri nel sangue
- mal di testa
- stitichezza
- flatulenza
- calcoli biliari

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- capogiri
- fastidio, senso di pienezza o gonfiore dell'addome (pancia)

- indigestione
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- malattia causata dal reflusso dei succhi gastrici
- vomito
- dolori articolari
- debolezza, stanchezza
- gonfiore di braccia e/o gambe
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato
- riduzione del livello di zuccheri nel sangue
- feci di colore insolito, feci molli
- perdita di appetito
- rallentamento del battito cardiaco
- difficoltà a respirare
- grasso in eccesso nelle feci
- infiammazione acuta della cistifellea
- addensamento della bile
- aumento del livello di bilirubina nel sangue, un prodotto di scarto dovuto alla distruzione dei globuli rossi,
- prurito, eruzione cutanea
- caduta dei capelli
- problemi alla tiroide

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- infiammazione di sacche anomale nella parete dell'intestino crasso
- infiammazione del rivestimento dello stomaco e dell'intestino
- herpes (ulcere) del rivestimento del cavo orale
- tumore non aggressivo dei vasi sanguigni del fegato
- riduzione del numero di globuli bianchi
- riduzione dell'appetito
- diabete mellito
- disidratazione
- alti valori di trigliceridi nel sangue
- irrequietezza
- ansia
- depressione, disorientamento, alterazioni dell'umore, sbalzi di umore
- allucinazioni uditive, allucinazioni visive
- difficoltà a dormire
- dolore, intorpidimento e formicolio al polso o alla mano
- disturbi dell'attenzione
- alterazione del gusto
- riduzione della memoria
- sensazioni anomale come riduzione del senso del tatto, bruciore, pizzicore, formicolio e prurito
- sensazione di svenimento
- mal di testa dovuto a un blocco dei seni nasali
- sonnolenza
- tremori
- aumento della lacrimazione
- battito cardiaco irregolare, battito cardiaco rapido
- arrossamento cutaneo improvviso e sensazione di calore eccessivo
- pressione sanguigna bassa
- problemi al rivestimento interno del naso, irritazione della gola
- infiammazione acuta del pancreas
- cambiamento delle abitudini intestinali
- bocca secca
- incontinenza fecale, aumento del volume delle feci
- movimenti intestinali frequenti
- disturbi dello stomaco e dell'intestino, come i disturbi della motilità

- emorroidi sanguinanti
- dolore durante la deglutizione
- un disturbo chiamato acalasia, che può causare la chiusura dello sfintere dell'esofago inferiore, causando difficoltà di deglutizione
- ingrossamento delle ghiandole parotidi (mascella)
- sensazione di svuotamento intestinale incompleto
- ostruzione del dotto biliare
- ingiallimento della pelle, degli organi interni e/o della parte bianca degli occhi
- disturbi successivi alla rimozione chirurgica della cistifellea (sindrome post-colecistectomia)
- infiammazione della cistifellea, disturbi della cistifellea
- steatosi epatica (fegato grasso)
- infiammazione della pelle di natura allergica
- aumento della sudorazione
- crescita eccessiva di peli corporei
- dolori, come dolori alla schiena, alle ossa, ai fianchi, all'inguine
- gonfiore delle articolazioni
- spasmi muscolari
- fastidio o dolore ai muscoli e allo scheletro
- dolore a braccia e gambe
- gonfiore dei tessuti molli
- sensazione anomala o di malessere
- sensazione di alterazioni della temperatura corporea
- dolorabilità al tatto
- sete
- soffio cardiaco
- aumento o diminuzione di peso
- aumento dei livelli ematici di:
  - creatinfosfochinasi
  - creatinina
  - lattato deidrogenasi
  - urea
  - fattore di crescita insulino-simile
  - lipasi
  - tiroxina

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- disturbi cardiaci
- aumento dei livelli di ormone della crescita nel sangue
- riduzione del numero di piastrine, con conseguente potenziale sanguinamento o formazione di lividi
- gravi reazioni allergiche o altre reazioni allergiche
- anomalie del ritmo cardiaco
- infiammazione del fegato
- flusso biliare ridotto
- ittero
- orticaria

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Mycapssa**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo ‘Scad.’ e sul blister dopo ‘EXP’. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Mycapssa può essere conservato fuori dal frigorifero fino a 1 mese, ma non può essere conservato a temperature superiori a 25 °C; dopo questo periodo, il medicinale deve essere eliminato.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Mycapssa**

- Il principio attivo è octreotide. Una capsula contiene octreotide acetato equivalente a 20 mg di octreotide.
- Gli altri componenti sono povidone, sodio caprilato, magnesio cloruro, polisorbato 80, gliceril monocaprilato, gliceril tricaprilato, gelatina, titanio diossido (E171), copolimero acido metacrilico - etilacrilato (1:1), talco, trietile citrato, silice colloidale anidra, sodio bicarbonato, sodio laurilsolfato (vedere paragrafo 2 “Mycapssa contiene sodio”).

### **Descrizione dell’aspetto di Mycapssa e contenuto della confezione**

Mycapssa è costituita da capsule rigide gastroresistenti (capsula gastroresistente) di colore bianco. Sono confezionate in blister di plastica/alluminio contenuti in un astuccio di cartone.

Confezione: 28 capsule rigide gastroresistenti

### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlanda

#### **Produttore**

Pharbil Pharma GmbH  
Reichenberger Strasse 43  
33605 Bielefeld  
Germania

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

#### **Altre fonti d’informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.