

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycapssa 20 mg maagsapresistente harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente harde capsule bevat de hoeveelheid octreotideacetaat die overeenkomt met 20 mg octreotide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente harde capsule (maagsapresistente capsule)

Wit, maat 0, harde gelatinecapsules met enterale coating

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mycapssa is geïndiceerd voor onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met acromegalie die hebben gereageerd op een behandeling met somatostatine-analoga en deze hebben verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling kan op elk moment na de laatste injectie somatostatine-analagon en vóór de toediening van de volgende injectie worden gestart. De injecteerbare somatostatine-analagon moet worden gestaakt. De behandeling moet worden gestart bij 40 mg per dag, toegediend als 20 mg tweemaal daags. Tijdens de stapsgewijze verhoging van de dosis moeten de insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1)-niveaus en de klachten en verschijnselen van de patiënt om de 2 weken worden gevolgd, of naar het oordeel van de arts. Uitgangspunt van deze controle is de dosisaanpassingen die eventueel moeten worden overwogen. De dosis moet worden verhoogd in stappen van 20 mg per dag, om deze adequaat onder controle te hebben.

Doses van 60 mg per dag moeten worden toegediend als 40 mg 's ochtends en 20 mg 's avonds. Doses van 80 mg per dag moeten worden toegediend als 40 mg 's ochtends en 40 mg 's avonds.

De maximale aanbevolen dosis is 80 mg per dag.

Voor patiënten die een stabiele dosis Mycapssa krijgen, moeten IGF-1 en de symptomen periodiek worden gecontroleerd, naar het oordeel van de arts.

Stopzetting van Mycapssa en het overschakelen van patiënten op een ander somatostatine-analagon moet worden overwogen als de IGF-1-niveaus niet worden gehandhaafd na behandeling met de maximale aanbevolen dosis van 80 mg per dag of als de patiënt de behandeling met Mycapssa niet kan verdragen.

Overgeslagen dosis

Als een dosis Mycapssa wordt overgeslagen, moet de dosis zo snel mogelijk en ten minste 6 uur vóór de volgende geplande dosis worden ingenomen, anders mag de overgeslagen dosis niet worden ingenomen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen bewijs voor verminderde verdraagbaarheid of verschillende dosisvereisten bij oudere patiënten die met octreotide worden behandeld.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met child-pughklasse A of B is geen dosisaanpassing nodig. Patiënten met child-pughklasse C zijn geen onderwerp geweest van klinische studies; het is raadzaam deze patiënten bij het starten van de behandeling met Mycapssa zorgvuldig te volgen.

Bij patiënten met levercirrose kan de halfwaardetijd van het geneesmiddel verlengd zijn en kan aanpassing van de onderhoudsdosis noodzakelijk zijn.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornissen is geen dosisaanpassing nodig. Er is een significante toename van de blootstelling aan octreotide bij patiënten met nierfalen. Patiënten met nierfalen moeten bij het innemen van Mycapssa beginnen met 20 mg per dag. De onderhoudsdosis moet worden aangepast op basis van IGF-1-niveaus, klachten en verschijnselen van de patiënt en verdraagbaarheid.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Mycapssa bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Mycapssa-capsules moeten in hun geheel worden ingenomen met een glas water, ten minste 1 uur voor of ten minste 2 uur na het eten van voedsel. Om de variabiliteit bij de individuele patiënt tot een minimum te beperken, wordt aanbevolen om Mycapssa-capsules dagelijks routinematig in te nemen met betrekking tot voedsel (bijvoorbeeld Mycapssa moet ten minste 1 uur voor het ontbijt en ten minste 2 uur na het avondeten worden ingenomen) (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeenheden

Omdat groeihormoon-afscheidende tumoren in de hypofyse soms groter worden, wat ernstige complicaties kan veroorzaken (bijv. gezichtsvelddefecten), is het van essentieel belang dat alle patiënten zorgvuldig worden gevolgd. Als er tekenen van tumorexpansie optreden, kunnen alternatieve procedures raadzaam zijn.

De therapeutische voordelen van een verlaging van groeihormoonniveaus en normalisatie van IGF-1-concentratie bij vrouwelijke patiënten met acromegalie kunnen de vruchtbaarheid mogelijk herstellen. Vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden geadviseerd om, indien nodig, adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met octreotide (zie rubriek 4.6).

De schildklierfunctie moet worden gevolgd bij patiënten die langdurig met octreotide worden behandeld.

De leverfunctie moet tijdens de behandeling met octreotide worden gevolgd.

Cardiovasculaire voorvallen

Bradycardie en nodale hartritmestoornis zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Dosisaanpassing van geneesmiddelen zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen om de vloeistof- en elektrolytenbalans te reguleren, kan nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Galblaas-gerelateerde voorvallen

Cholelithiasis is gemeld tijdens de behandeling met octreotide en kan samenhangen met cholecystitis (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn gevallen van cholangitis gemeld als een complicatie van cholelithiasis bij patiënten die octreotide-injecties kregen na het in de handel brengen.

Ultrasoon onderzoek van de galblaas om de 6 tot 12 maanden tijdens behandeling met Mycapssa wordt aanbevolen.

Glucosemetabolisme

Vanwege de remmende werking op groeihormoon, glucagon en insuline kan octreotide de glucoseregulering beïnvloeden. De postprandiale glucosetolerantie kan worden beïnvloed. Zoals gemeld voor patiënten die worden behandeld met subcutane octreotide, kan in sommige gevallen de toestand van aanhoudende hyperglycemie worden geïnduceerd als gevolg van chronische toediening. Hypoglycemie is ook gemeld.

De insulinebehoefte van patiënten met diabetes mellitus type I kan mogelijk worden verminderd door toediening van octreotide. Bij niet-diabetici en type II-diabetici met gedeeltelijk intacte insulinereserves kan toediening van octreotide leiden tot postprandiale toename van glycemie. Daarom wordt aanbevolen om regelmatig de glucosetolerantie en de diabetesbehandeling te controleren.

Voeding

Octreotide kan bij sommige patiënten de opname van vet uit voeding beïnvloeden.

Bij sommige patiënten die werden behandeld met octreotide, werden verlaagde vitamine B12-waarden en abnormale Schilling-tests waargenomen. Regelmatige controle van vitamine B12-waarden wordt aanbevolen tijdens behandeling met Mycapssa bij patiënten met een voorgeschiedenis van vitamine B12-deficiëntie.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op Mycapssa

Gelijktijdige toediening van Mycapssa met esomeprazol blijkt de biologische beschikbaarheid van Mycapssa te verminderen. Geneesmiddelen die de pH van het bovenste deel van het maag-darmkanaal veranderen (bijv. andere protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten en antacida) kunnen de absorptie van Mycapssa veranderen en leiden tot een vermindering van de biologische beschikbaarheid. Gelijktijdige toediening van Mycapssa met protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten of antacida kan hogere dosering van Mycapssa vereisen.

Gelijktijdige toediening van Mycapssa met metoclopramide verminderde de C_{max} en AUC van octreotide met gemiddeld respectievelijk ongeveer 5% en 11%. De dosis Mycapssa moet stapsgewijs worden aangepast zoals geïndiceerd voor klinisch/biochemisch effect.

Gelijktijdige toediening van Mycapssa met loperamide verminderde de C_{\max} en AUC van octreotide met gemiddeld respectievelijk ongeveer 9% en 3%. De dosis Mycapssa moet stapsgewijs worden aangepast zoals geïndiceerd voor klinisch/biochemisch effect.

Effecten van Mycapssa op andere geneesmiddelen

Meerdere mechanismen, zoals cytochroom-P450-enzymremming als gevolg van onderdrukking van groeihormoon, vertraagde maaglediging of mogelijk verbeterde permeabiliteit in sommige gevallen, zijn betrokken wat kan leiden tot interactie tussen geneesmiddelen onderling. De interactie tussen geneesmiddelen onderling kan daarom per geneesmiddel verschillen. Bijgevolg moeten andere geneesmiddelen met een smalle therapeutische index voorzichtig worden gebruikt en moeten de doseringen zo nodig worden aangepast.

In een klinische studie werd aangetoond dat ‘transient permeability enhancer’-hulpstoffen (TPE®-hulpstoffen) in de formulering de absorptie van octreotide in de darm via paracellulair transport doen toenemen. Hierbij werd de test voor het aantonen van de verhouding tussen melkzuur en mannitol gebruikt (zie rubriek 5.1). Er werden geen interactiestudies uitgevoerd met andere geneesmiddelen die via de paracellulaire weg worden getransporteerd (bijv. alendronaat of desmopressine),.

Dosisaanpassing van geneesmiddelen zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen om de vloeistof- en elektrolytenbalans te reguleren, kan nodig zijn wanneer Mycapssa gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide (HCTZ) en Mycapssa resulteerde in een daling van 9% in C_{\max} en 19% in $AUC_{(0-5)}$ van HCTZ. Dosisaanpassing van HCTZ kan nodig zijn.

Het kan nodig zijn om de dosis van insuline en antidiabetica aan te passen wanneer Mycapssa gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van metformine en Mycapssa resulteerde niet in significante veranderingen in de vroege blootstelling aan metformine.

Octreotide blijkt de absorptie van ciclosporine in de darm te verminderen (71% daling in C_{\max} en 63% daling in $AUC_{(inf)}$). Dosisaanpassing van ciclosporine kan nodig zijn.

Octreotide blijkt de absorptie van cimetidine in de darm te vertragen. Dosisaanpassing van cimetidine kan nodig zijn.

Gelijktijdige toediening van octreotide-injecties en broomcriptine verhoogt de biologische beschikbaarheid van broomcriptine. Dosisaanpassingen van broomcriptine kunnen nodig zijn.

Gelijktijdige toediening van lisinopril en Mycapssa verhoogt de biologische beschikbaarheid van lisinopril (50% stijging in C_{\max} en 40% stijging in $AUC_{(0-12)}$). Het kan nodig zijn om de dosis van lisinopril aan te passen wanneer tegelijkertijd Mycapssa wordt toegediend.

Gelijktijdige toediening van digoxine en Mycapssa blijkt de absorptie van digoxine te verminderen.

Gelijktijdige toediening van levonorgestrel en Mycapssa vermindert de biologische beschikbaarheid van levonorgestrel (38% daling in C_{\max} en 24% daling in $AUC_{(0-5)}$), wat de effectiviteit kan verminderen van orale anticonceptiva die progestagenen bevatten (zie rubriek 4.6).

Gelijktijdige toediening van warfarine en Mycapssa resulteerde niet in significante veranderingen in de vroege blootstelling aan warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden geadviseerd om, indien nodig, adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met octreotide (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van Mycapssa met levonorgestrel vermindert de biologische beschikbaarheid van levonorgestrel (zie rubriek 4.5). Verminderde biologische beschikbaarheid kan mogelijk de effectiviteit verminderen van orale anticonceptiva die progestagenen bevatten. Vrouwen moet worden aangeraden om een alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethode of een back-upmethode te gebruiken wanneer Mycapssa wordt gebruikt met orale anticonceptiemiddelen.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van octreotide bij zwangere vrouwen, en in ongeveer een derde van de gevallen zijn de zwangerschapsuitkomsten onbekend. Het merendeel van de meldingen werd ontvangen na het op de markt brengen van octreotide en meer dan 50% van de blootgestelde zwangerschappen werd gemeld bij patiënten met acromegalie. De meeste vrouwen werden tijdens het eerste trimester van hun zwangerschap blootgesteld aan octreotide in doses variërend van 100-1200 microgram/dag van subcutane octreotide of 10-40 mg/maand van octreotide met vertraagde afgifte. Congenitale anomalieën zijn gemeld in ongeveer 4% van de zwangerschappen waarvan de uitkomst bekend is. In deze gevallen wordt geen causaal verband met octreotide vermoed.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Mycapssa te vermijden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of octreotide in de moedermelk wordt uitgescheiden bij mensen. Uit dieronderzoek is gebleken dat octreotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Mycapssa mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of octreotide invloed heeft op de menselijke vruchtbaarheid. Late afdaling van de testes werd vastgesteld voor mannelijke nakomelingen van moederdieren die tijdens de zwangerschap en de lactatie werden behandeld. Octreotide tastte de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten echter niet aan bij doses tot 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mycapssa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd om voorzichtig te zijn bij het rijden of het gebruik van machines als ze duizeligheid, asthenie/vermoeidheid of hoofdpijn ervaren tijdens de behandeling met Mycapssa.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen die tijdens de behandeling met Mycapssa worden gemeld, zijn meestal lichte tot matige gastro-intestinale aandoeningen, met buikpijn, diarree en misselijkheid die het vaakst worden gemeld. Het is bekend dat de algehele frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen na verloop van tijd afneemt met een voortgezette behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder vermelde geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen zijn het resultaat van klinische studies en veiligheidservaringen met octreotide nadat het middel in de handel was gebracht.

Bijwerkingen van geneesmiddelen worden per systeem/orgaanklasse ingedeeld volgens de volgende classificatie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Veiligheidservaringen na het in de handel brengen (frequentie niet bekend) |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | Diverticulitis, gastro-enteritis, virale gastro-enteritis, orale herpes | |
| Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | | | Hemangioom van de lever | |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | Leukopenie | Trombocytopenie* |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | | Anafylaxie*, allergische/overgevoeligheidsreacties* |
| Endocriene aandoeningen | | Hypothyreoïdie*, schildklierstoornis (bijv. verminderd schildklierstimulerend hormoon, verlaagde totale T4 en verlaagde vrije T4)* | | |

| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Veiligheidservaringen na het in de handel brengen (frequentie niet bekend) |
|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hyperglykemie* | Hypoglykemie**, verminderde nuchtere glucose**, anorexia* | Verminderde eetlust, diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, uitdroging* | |
| Psychische stoornissen | | | Agitatie, angst, depressie, desoriëntatie, auditieve hallucinatie, visuele hallucinatie, slaperigheid, stemmingsverandering, stemmingswisselingen | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn** | Duizeligheid | Brandend gevoel, carpaletunnelsyndroom, verstoring van de aandacht, dysgeusie, hypo-esthesie, geheugenstoornis, paresthesie, presyncope, sinushoofdpijn, slaperigheid, tremor | |
| Oogaandoeningen | | | Toegenomen traanvorming | |
| Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen | | | Duizeligheid | |
| Hartaandoeningen | | Bradycardie* | Nodale aritmie, tachycardie* | Hartaandoeningen, ritmestoornissen* |
| Bloedvataandoeningen | | | Blozen, hypotensie | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | Dyspneu* | Slijmvlies-aandoening in de neus, irritatie van de keel | |

| Systeem/orgaanklasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Veiligheidsvaringen na het in de handel brengen (frequentie niet bekend) |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maagdarmstelselaandoeningen | Buikpijn, diarree, misselijkheid, constipatie**, flatulentie** | Dyspepsie, braken, opzwellen van de buikstreek*, steatorree*, zachte ontlasting**, verkleurde ontlasting**, abdominaal ongemak, abdominale distensie, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte | Acute pancreatitis, verandering van darmgewoonten, droge mond, fecale incontinentie, toegenomen fecaal volume, frequente darmbewegingen, gastro-intestinale stoornis, gastro-intestinale motiliteitsstoornis, hemorroïdale bloeding, odynofagie, oesofageale achalasia, vergroting van de oorspeekselklier, rectale tenesmus | |
| Lever- en galaandoeningen | Cholelithiasis** | Cholecystitis**, galsludge*, hyperbilirubinemie* | Verstopping van galwegen, geelzucht, post-cholecystectomiesyndroom, galkoliek, galblaasstoornis, leververvetting | Acute hepatitis zonder cholestase*, cholestatische hepatitis*, cholestase*, cholestatische geelzucht* |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Pruritus**, huiduitslag**, alopecia* | Allergische dermatitis, hyperhidrose, hypertrichose | Urticaria* |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | Artralgie | Rugpijn, botpijn, pijn in de zij, liespijn, zwelling van de gewrichten, spierspasmen, ongemak aan het bewegingsapparaat, pijn aan het bewegingsapparaat, myalgie, pijn aan de extremiteiten, zwelling van zacht weefsel | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen ¹ | | Asthenie, vermoeidheid, perifere zwelling | Abnormaal gevoel, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur, malaise, pijn, gevoeligheid bij aanraking, dorst | |

| Systeem/orgaan- klasse | Zeer vaak | Vaak | Soms | Veiligheids- varingen na het in de handel brengen (frequentie niet bekend) |
|---------------------------|-----------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Onderzoeken | | Verhoogde leverfunctie- waarden ² | Verhoogde creatinekinase in het bloed, verhoogde creatinine in het bloed, verhoogde lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogd ureum in het bloed, hartgeruis, onregelmatige hartslag, verhoogde insuline-achtige groeifactor, verhoogde lipase, verhoogde thyroxine, verlaagd gewicht, gewichtstoename | Toename van groeihormoon in het bloed |

* Deze bijwerkingen werden niet waargenomen bij Mycapssa. Hun frequenties werden vastgesteld op basis van gegevens van injecteerbare octreotide

** Zeer vaak voorkomende of vaak voorkomende bijwerkingen, vaker gemeld voor injecteerbare octreotide dan Mycapssa

¹ Reacties op de injectieplaats werden gemeld als zeer vaak voorkomende bijwerking voor injecteerbare octreotide. Aangezien Mycapssa alleen voor orale toediening is, is deze bijwerking niet opgenomen in de tabel

² Voor injecteerbare octreotide werden verhoogde transaminasewaarden gemeld als vaak voorkomende bijwerking, en verhoogde alkalische fosfataseniveaus en gammaglutamyltransferaseniveaus werden gerapporteerd nadat het middel in de handel was gebracht (frequentie niet bekend)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen met betrekking tot de galblaas

Het is aangetoond dat somatostatine-analoga de contractiliteit van de galblaas belemmeren en de galsecretie verminderen, wat kan leiden tot galblaasafwijkingen of sludgevorming. Als er galstenen optreden, zijn ze meestal asymptomatisch; symptomatische stenen moeten worden behandeld door ze ofwel op te lossen met galzuren, of door middel van een chirurgische ingreep.

Hartaandoeningen

Bradycardie is een bijwerking van somatostatine-analoga. Veranderingen die met octreotide op het ECG worden waargenomen, zijn onder meer QT-verlenging, asverschuivingen, vroege repolarisatie, lage spanning, R/S-overgang, vroege R-golfprogressie en niet-specifieke ST-T-golfveranderingen. Het verband tussen deze voorvallen en octreotide is niet vastgesteld, omdat veel van deze patiënten onderliggende hartziekten hebben (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is melding gemaakt van een beperkt aantal onbedoelde overdoseringen van octreotide-injecties bij volwassenen en kinderen. Bij volwassenen varieerden de doses van 2.400 tot 6.000 microgram/dag

toegediend door continue infusie (100-250 microgram/uur) of subcutaan (1.500 microgram drie keer per dag). De gemelde bijwerkingen waren aritmie, hypotensie, hartstilstand, hersenhypoxie, pancreatitis, leversteatose, diarree, zwakte, lusteloosheid, gewichtsverlies, hepatomegalie en lactatacidose.

Bij kinderen varieerden de doses van 50 tot 3.000 microgram/dag toegediend door continue infusie (2,1-500 microgram/uur) of subcutaan (50-100 microgram). De enige gemelde bijwerking was lichte hyperglycemie.

Er zijn geen onverwachte bijwerkingen gemeld bij kankerpatiënten die subcutane octreotide kregen in doses van 3.000 tot 30.000 microgram/dag in gedeelde doses.

De behandeling van overdosering is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pituïtaire en hypothalamische hormonen en analoga, somatostatine en analoga, ATC-code: H01CB02

Werkingsmechanisme

Octreotide is een synthetisch octapeptide-derivaat van natuurlijk voorkomende somatostatine, met vergelijkbare farmacologische werking maar met een aanzienlijk langere werkingsduur. Het remt pathologisch verhoogde afscheiding van groeihormoon en van peptiden en serotonine geproduceerd in het gastro-entero-pancreatische endocriene systeem (GEP).

Bij dieren is octreotide een krachtigere remmer van groeihormoon, glucagon en insulineafgifte dan somatostatine, met een grotere selectiviteit voor groeihormoon en glucagononderdrukking.

Bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat octreotide een remmende werking heeft op:

- afgifte van groeihormoon gestimuleerd door arginine, hypoglycemie na inspanning of door insuline,
- postprandiale afgifte van insuline, glucagon, gastrine, andere peptiden van het GEP-endocriene systeem en arginine-gestimuleerde afgifte van insuline en glucagon,
- thyrotropine-afgevend hormoon (TRH)-gestimuleerde afgifte van schildklierstimulerend hormoon (TSH).

In tegenstelling tot somatostatine remt octreotide de secretie van groeihormoon geprefereerd over insuline en wordt de toediening ervan niet gevolgd door rebound hypersecretie van hormonen (d.w.z. groeihormoon bij patiënten met acromegalie).

Farmacodynamische effecten

In een studie met één dosis, die werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, werd bij alle proefpersonen die Mycapssa kregen een remming van groeihormoon waargenomen in vergelijking met hun groeihormoonwaarden voorafgaand aan Mycapssa.

In een studie die werd opgezet om de duur van de door Mycapssa geïnduceerde verhoogde intestinale permeabiliteit te beoordelen, werd een toename in paracellulaire permeabiliteit waargenomen 2 uur na toediening van Mycapssa en terugkeer naar baseline 5,5 uur na toediening van Mycapssa. Mycapssa-geïnduceerde permeabiliteit is volledig omkeerbaar binnen dit tijdsbestek.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Mycapssa bij patiënten met acromegalie werden vastgesteld in 3 klinische fase 3-studies: een gerandomiseerde, open-label, actief-gecontroleerde studie van 9 maanden, voorafgegaan door een inloophase van 6 maanden (OOC-ACM-302); een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van 9 maanden (OOC-ACM-303); en een open-label, baseline-gecontroleerde studie van 7 maanden (CH-ACM-01). Alle 3 de studies waren switchstudies bij patiënten met acromegalie die hadden gereageerd op de behandeling met injecteerbare somatostatine-analoga. Alle 3 de studies omvatten optionele open-label uitbreidingsfasen. In alle 3 de studies was de startdosis van Mycapssa 40 mg (20 mg 's ochtends en 20 mg 's avonds). De dosis Mycapssa kon tijdens de stapsgewijze dosisaanpassing worden verhoogd tot 60 mg (40 mg 's ochtends en 20 mg 's avonds) en tot een maximale dosis van 80 mg dagelijks (40 mg 's ochtends en 40 mg 's avonds) totdat patiënten op basis van biochemische resultaten en/of klinisch oordeel voldoende stabiel waren. De patiënten handhaafden vervolgens hun doeldosis tot het einde van de behandeling.

Studie OOC-ACM-302

In de actief-gecontroleerde studie (OOC-ACM-302) begonnen 146 patiënten met de inloophandeling met Mycapssa binnen het routinedoseringsinterval vanaf hun laatste injectie met somatostatine-analoga. De gemiddelde baseline IGF-1 was 0,9 keer de bovengrens van normaal (ULN). 116 patiënten (79,5%) voltooiden de inloophase van 6 maanden; 30 patiënten (20,5%) stopten. De meest voorkomende redenen voor stopzetting tijdens de inloophase waren mislukte behandeling (5,5%) en bijwerkingen (9,6%; meestal lichte tot matige gastro-intestinale voorvallen).

Van de 146 patiënten die deelnamen, voltooiden 92 patiënten (63,0%) de inloophase en hun biochemie werd onder controle gehouden (gedefinieerd als IGF-1 \leq 1,3 keer ULN en groeihormoon $<$ 2,5 ng/ml). Deze patiënten werden gerandomiseerd om ofwel de behandeling met Mycapssa voort te zetten, ofwel terug te keren naar hun eerdere behandeling met injecteerbare somatostatine-analoga.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van studie OOC-ACM-302 was het percentage patiënten bij wie de biochemie onder controle werd gehouden gedurende de 9 maanden durende gerandomiseerde gecontroleerde behandelingsfase (RCT). Een patiënt werd als biochemisch onder controle beschouwd als het tijdgewogen IGF-1-gemiddelde van alle IGF-1-beoordelingen tijdens de RCT-fase $<$ 1,3 keer ULN was.

Bij 90,9% van de patiënten behandeld met Mycapssa versus 100% van de patiënten behandeld met injecteerbare somatostatine-analoga werd de biochemie onder controle gehouden tijdens de RCT-fase. Het primaire eindpunt voldeed aan het vooraf gespecificeerde non-inferioriteitscriterium van -20% (zie tabel 2).

Tabel 2: Resultaten van het primaire eindpunt van de studie OOC-ACM-302

| | Mycapssa (n = 55) | Injecteerbare somatostatine-analoga (n = 37) |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Primaire analyse | | |
| Biochemisch onder controle ¹ , n (%) | 50 (90,9) | 37 (100) |
| Verskil in aangepaste proporties ² | -9,1 | |
| 95%-BI | (-19,9; 0,5) | |

¹ Gedefinieerd als IGF-1 tijdgewogen gemiddelde van alle IGF-1-beoordelingen tijdens de RCT-fase $<$ 1,3 keer ULN

² Het aangepaste verschil en BI werden verkregen met behulp van de gestratificeerde M&N-methode

BI = betrouwbaarheidsinterval; IGF-1 = insuline-achtige groeifactor 1; M&N = Miettinen & Nurminen; RCT = gerandomiseerde gecontroleerde behandeling; ULN = bovengrens van normaal

Tabel 3 bevat gegevens over actieve acromegaliesymptomen die zijn gemeld tijdens de inloop- en RCT-fasen van de OOC-ACM-302-studie.

Tabel 3: Aandeel patiënten met actieve acromegaliesymptomen van de patiënten die deelnamen aan de gerandomiseerde gecontroleerde behandelingsfase van de studie OOC-ACM-302

| Symptoom | Inlooffase | | RCT-fase | |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| | Baseline inloop injecteerbare somatostatine-analoga % (n = 92) | Einde inloop Mycapssa % (n = 92) | Einde RCT Injecteerbare somatostatine-analoga % (n = 37) | Einde RCT Mycapssa % (n = 55) |
| Gewrichtspijn | 71 | 62 | 70 | 60 |
| Zwelling van extremiteiten | 47 | 33 | 41 | 42 |
| Transpiratie | 50 | 42 | 54 | 38 |
| Vermoeidheid | 75 | 64 | 65 | 64 |
| Hoofdpijn | 50 | 48 | 43 | 53 |

RCT = gerandomiseerde gecontroleerde behandeling

Studie OOC-ACM-303

In de placebogecontroleerde studie OOC-ACM-303 werden 56 patiënten opgenomen. Gemiddelde baseline IGF-1 was 0,8 keer ULN. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het somatostatinedosis-gecorrigeerde percentage patiënten die hun biochemische respons handhaafden, op vergelijkbare wijze gedefinieerd als de inclusiecriteria, als een IGF-1-niveau lager dan of gelijk aan de ULN aan het einde van 9 maanden behandeling. 58,2% van de patiënten behandeld met Mycapssa tegenover 19,4% van de patiënten behandeld met placebo handhaafden hun biochemische respons ($p = 0,0079$; zie tabel 4).

Tabel 4: Resultaten van het primaire eindpunt van de studie OOC-ACM-303

| | Mycapssa (n = 28) | Placebo (n = 28) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| Behoud van biochemische respons ¹ , aangepaste proporties ² | 58,16 | 19,42 |
| Verskil in aangepaste proporties ² | 38,74 | |
| 95%-BI | (10,68; 59,90) | |
| p-waarde | 0,0079 | |

¹ Gedefinieerd als gemiddelde IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN na 9 maanden behandeling. Vroegtijdige stopzetting werd beschouwd als nonrespons.

² Aangepast voor behandelgroep, baseline SRL-dosis en baseline IGF-1-niveau
BI = betrouwbaarheidsinterval; IGF-1 = insuline-achtige groeifactor 1;
SRL = somatostatinerceptor-ligand; ULN = bovengrens van normaal

Studie CH-ACM-01

In de baseline-gecontroleerde studie CH-ACM-01 werden 151 patiënten opgenomen. Gemiddelde baseline IGF-1 was 0,9 keer ULN. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage responders aan het einde van de 7 maanden durende kernfase van de behandeling. De respons werd op vergelijkbare wijze gedefinieerd als de inclusiecriteria: als IGF-1-niveaus minder dan 1,3 keer ULN en groeihormoonniveaus minder dan 2,5 ng/ml. In het algemeen was 64,9% van de patiënten responder aan het einde van de kernfase van de behandeling (zie tabel 5).

Tabel 5: Resultaten van het primaire eindpunt van studie CH-ACM-01

| | Mycapssa (n = 151) |
|----------------------------------|------------------------------|
| Responders ¹ , n (%) | 98 (64,9) |
| Exact 95%-BI voor % ² | (58,4; 74,2) |

¹ Gedefinieerd als IGF-1 < 1,3 keer ULN (aangepast voor leeftijd en geslacht) en 2-uurs geïntegreerd groeihormoon < 2,5 ng/ml na 7 maanden behandeling (LOCF-analyse)

² Verkregen met behulp van de Clopper-Pearson (Exact)-methode

BI = betrouwbaarheidsinterval; GH = groeihormoon; IGF-1 = insuline-achtige groeifactor 1; LOCF = laatste waarneming overgedragen; ULN = bovengrens van normaal

De individuele symptoomscores voor zwelling van de ledematen en gewrichtspijn toonden een statistisch significante verbetering aan het einde van de kernbehandelingsperiode, tijdens behandeling met Mycapssa, in vergelijking met baseline, tijdens behandeling met injecteerbare somatostatine-analoga (respectievelijk p = 0,0165 en p = 0,0382).

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediende octreotide wordt via de paracellulaire route in de darm geabsorbeerd. ‘Transient permeability enhancer’-hulpstoffen (TPE®-hulpstoffen) in de formulering vergemakkelijken de absorptie van octreotide. In een klinische studie werd aangetoond dat TPE-hulpstoffen de absorptie in de darm via de paracellulaire route deden toenemen. Hierbij werd gebruikgemaakt van de test voor de verhouding tussen melkzuur en mannitol (zie rubriek 4.5). Van de verhoogde permeabiliteit werd aangetoond dat deze van voorbijgaande en omkeerbare aard was (zie rubriek 5.1).

Bij gezonde proefpersonen bedroeg de systemische blootstelling, zoals gemeten door AUC, van een enkele orale dosis Mycapssa (20 mg octreotideacetaat) 95% tot 100% van die van een enkele dosis subcutaan octreotideacetaat (0,1 mg octreotideacetaat), wat een vergelijkbare blootstelling aantoont. De piekconcentraties (C_{max}) waren 22-33% lager na orale toediening dan bij subcutane toediening. De absorptietijd was langer na orale toediening dan na subcutane toediening; piekconcentraties werden bereikt met een mediaan van 1,67-2,5 uur na orale toediening en 0,5 uur na subcutane toediening.

Na eenmalige toediening van Mycapssa nam de systemische blootstelling van octreotide bij gezonde proefpersonen dosisproportioneel toe voor doses tussen 3 en 40 mg. Bij patiënten met acromegalie was er een dosisgerelateerde stijging van de gemiddelde plasmaoctreotideconcentraties na chronische toediening van Mycapssa 40 mg (20 mg tweemaal daags), 60 mg (40 mg ‘s ochtends/20 mg ‘s avonds) en 80 mg (40 mg tweemaal daags).

Effect van voedsel op de orale absorptie

In studies bij gezonde vrijwilligers leidde de toediening van Mycapssa 20 mg met voedsel tot een daling van de mate van absorptie van ongeveer 90%. Volledige maaltijden met een hoog vetgehalte die 1 uur voor of 2 uur na de dosis werden genuttigd, verminderden de absorptie van Mycapssa aanzienlijk (zie rubriek 4.2).

In alle fase 3-studies werden de Mycapssa-capsules ten minste 1 uur vóór of ten minste 2 uur na het nuttigen van voedsel ingenomen.

Distributie

Na subcutane injectie is het distributievolume 0,27 l/kg en de totale lichaamsklaring 160 ml/min. Plasma-eiwitbinding bedraagt 65%. De hoeveelheid octreotide die aan bloedcellen wordt gebonden, is verwaarloosbaar.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd na subcutane toediening is 100 minuten. Het grootste deel van de peptide wordt via de feces verwijderd, terwijl ongeveer 32% ongewijzigd in de urine wordt uitgescheiden.

De halfwaardetijd na eenmalige orale toediening van Mycapssa was vergelijkbaar met de subcutane route (respectievelijk 2,66 uur en 2,27 uur).

Bij patiënten met acromegalie was eliminatie na chronische dosering iets trager dan bij gezonde vrijwilligers, met gemiddelde schijnbare halfwaardetijden bij steady state variërend van 3,2 tot 4,5 uur voor alle doses (20 mg, 40 mg, 60 mg en 80 mg). Ongeveer 48 uur na de laatste dosis is de eliminatie voltooid bij patiënten die een steady-state plasmaniveau hebben bereikt.

Speciale patiëntpopulatie

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Blootstelling bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornissen (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 15-29 ml/min/1,73 m²) verschilde niet wezenlijk van die van gezonde controlegroepen. Proefpersonen met nierfalen die dialyse nodig hebben, hadden hogere gemiddelde plasmaconcentraties dan patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen met hogere gemiddelde waarden voor piekplasmaconcentratie, blootstelling (AUC) en halfwaardetijd, kloppend met een effect van nierfunctiestoornissen op de blootstelling aan octreotide (zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Het eliminatievermogen kan afnemen bij patiënten met levercirrose, maar niet bij patiënten met leververvetting.

De farmacokinetische eigenschappen van octreotide na toediening van 10 mg of 20 mg Mycapssa bij proefpersonen met stabiele cirrose en portale hypertensie (child-pughklasse A of B) waren vergelijkbaar met die bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met child-pughklasse A of B is geen dosisaanpassing nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit studies met acute en herhaalde doses naar de toxicologie, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxicologie van octreotide-acetaat bij dieren zijn geen specifieke veiligheidsproblemen voor de mens gebleken.

Reproductiestudies van octreotide-acetaat bij dieren toonden geen tekenen van teratogene, embryonale/foetale of andere reproductieve effecten als gevolg van octreotide tot 1 mg/kg/dag bij de ouders. Bij de nakomelingen van ratten werd enige achterstand in de fysiologische groei waargenomen die van voorbijgaande aard was en kon worden toegeschreven aan remming van groeihormoon als gevolg van overmatige farmacodynamische activiteit (zie rubriek 4.6).

Er werden geen specifieke studies uitgevoerd bij jonge ratten. Bij de pre- en postnatale ontwikkelingsstudies werd verminderde groei en maturatie waargenomen bij de eerste generatie nakomelingen (F1) van moederdieren die octreotide kregen gedurende de gehele dracht en lactatieperiode. Vertraagde afdaling van de testes werd waargenomen voor mannelijke F1-nakomelingen, maar de vruchtbaarheid van de betrokken mannelijke F1-nakomelingen bleef normaal. De bovengenoemde waarnemingen waren dus van voorbijgaande aard en werden beschouwd als het gevolg van remming van groeihormoon.

Carcinogeniteit/chronische toxiciteit

Bij ratten die octreotide-acetaat kregen als dagelijkse subcutane doses tot 1,25 mg/kg lichaamsgewicht werden na 52, 104 en 113/116 weken, voornamelijk bij een aantal mannelijke dieren, op de subcutane injectieplaats fibrosarcomen waargenomen. Plaatselijke tumoren traden ook op bij de controleratten, maar de ontwikkeling van deze tumoren werd toegeschreven aan verstoorde fibroplasie als gevolg van aanhoudende irritatie op de injectieplaatsen, versterkt door het zure medium melkzuur/mannitol. Deze niet-specifieke weefselreactie bleek speciaal voor ratten te gelden. Neoplastische laesies werden niet waargenomen bij muizen die dagelijks subcutane injecties octreotide kregen met doses tot 2 mg/kg gedurende 98 weken, of bij honden die gedurende 52 weken werden behandeld met dagelijkse subcutane doses octreotide, of bij cynomolgusapen die oraal werden behandeld met 20 mg/dag octreotide (als octreotide-capsules) gedurende 9 maanden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon
Natriumcaprylaat
Magnesiumchloride
Polysorbaat 80
Glycerylmonocaprylaat
Glyceryltricaprylaat
Gelatine
Titaandioxide (E171)
Methacrylzuur – ethylacrylaatcopolymeer (1:1)
Talkpoeder
Tri-ethylcitraat
Silica, colloïdaal watervrij
Natriumwaterstofcarbonaat
Natriumlaurilsulfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Mycapssa kan maximaal 1 maand buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C, waarna het geneesmiddel moet worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polychloortrifluorethyleen [PCTFE]/polyethyleen [PE]/polyvinylchloride [PVC]-aluminium.

Verpakkingsgrootte van 28 maagsapresistente harde capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Patiënten moet worden geïnstrueerd om capsules voorzichtig uit de blisterverpakking te verwijderen. Patiënten moeten voorzichtig op de boven- of onderkant van een capsule drukken; nooit in het midden van een capsule omdat de capsule hierdoor kan worden beschadigd. Als een capsule gebarsten of gebroken is, moeten patiënten deze capsule afvoeren en een nieuwe capsule uit de verpakking halen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1690/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycapssa 20 mg maagsapresistente harde capsules
octreotide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat octreotide-acetaat overeenkomend met 20 mg octreotide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

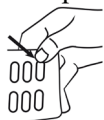
maagsapresistente harde capsules
28 maagsapresistente harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

De capsule verwijderen:



Druk **VOORZICHTIG** op de boven- of onderkant van de capsule.



Druk **NIET** op het midden van de capsule.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Tijdens het gebruik mag Mycapssa maximaal 1 maand worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1690/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Mycapssa

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mycapssa 20 mg maagsapresistente capsules
octreotide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Mycapssa 20 mg maagsapresistente harde capsules octreotide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Mycapssa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Mycapssa niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u Mycapssa in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Mycapssa?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Mycapssa en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Mycapssa bevat de werkzame stof octreotide. Octreotide is een synthetische vorm van somatostatine, een natuurlijke stof die de afgifte van menselijk groeihormoon regelt. Octreotide werkt op dezelfde manier als somatostatine, maar de werking is langduriger, zodat het niet zo vaak hoeft te worden gebruikt.

Mycapssa wordt gebruikt voor onderhoudsbehandelingen bij volwassenen met acromegalie, een aandoening waarbij het lichaam te veel groeihormoon produceert. Het wordt gebruikt bij patiënten bij wie al is aangetoond dat geneesmiddelen zoals somatostatine werken.

Normaal gesproken reguleert het groeihormoon de groei van weefsels, organen en botten. Bij acromegalie leidt een verhoogde productie van groeihormoon (meestal door een goedaardige tumor in de hypofyse) tot een vergroting van botten en bepaalde weefsels en tot symptomen zoals hoofdpijn, overmatig zweten, gevoelloosheid in de handen en voeten, vermoeidheid en gewrichtspijn. Behandeling met Mycapssa kan helpen de symptomen te verlichten.

2. Wanneer mag u Mycapssa niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u Mycapssa niet gebruiken?

- U bent allergisch voor octreotide of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Mycapssa inneemt, of tijdens de behandeling in geval van:

- **problemen met het hart of de bloedsomloop**, omdat het geneesmiddel de frequentie en de regelmaat van uw hartslag kan beïnvloeden.
- **problemen met de galblaas**. Octreotide kan galstenen veroorzaken en uw arts zal u hiervoor echografieën aanbevelen, meestal om de 6 tot 12 maanden tijdens behandeling met dit geneesmiddel.

- **diabetes**, omdat Mycapssa uw bloedsuikerspiegel kan beïnvloeden. Bij langdurig gebruik kan een aanhoudend verhoogde bloedsuikerspiegel optreden. Er is ook melding gemaakt van lage bloedsuikerspiegels. Daarom kan uw arts u adviseren de bloedsuikerspiegel en de behandeling van diabetes regelmatig te controleren.
Als u diabetes type I hebt en u wordt behandeld met insuline, moeten uw doses mogelijk worden verlaagd tijdens de behandeling met Mycapssa.
- een **tekort aan vitamine B12**, nu of in het verleden. Als u in het verleden een tekort aan vitamine B12 hebt gehad, zal uw arts uw vitamine B12-waarde regelmatig willen controleren tijdens de behandeling met Mycapssa, omdat dit geneesmiddel de vitamine B12-waarde in het bloed kan verlagen.

Regelmatige controle tijdens de behandeling

Tumoren in de hypofyse die te veel groeihormoon produceren en leiden tot acromegalie, kunnen soms groter worden en ernstige complicaties veroorzaken, zoals problemen met het gezichtsvermogen. Het is van essentieel belang dat u regelmatig wordt gecontroleerd op tumorgroei terwijl u Mycapssa inneemt. Als er tekenen van tumorexpansie optreden, kan uw arts een andere behandeling voorschrijven.

Uw arts controleert regelmatig uw leverfunctie tijdens de behandeling en zal ook uw schildklierfunctie controleren wanneer de behandeling met Mycapssa wordt verlengd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Mycapssa wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat niet bekend is of het veilig of effectief is voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u naast Mycapssa nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Mycapssa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Informeer uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat deze de werking van Mycapssa kunnen veranderen:

- geneesmiddelen die maagzuur onder controle houden of verminderen
- metoclopramide: een geneesmiddel voor de behandeling van misselijkheid en overgeven
- loperamide: een geneesmiddel voor de behandeling van diarree

Informeer uw arts ook als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, die beïnvloed worden door het gebruik van Mycapssa. Als u deze geneesmiddelen gebruikt, moet uw arts mogelijk de doses van deze geneesmiddelen aanpassen:

- geneesmiddelen die bètablokkers worden genoemd en worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk, hartziekten of andere ziekten
- geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers worden genoemd en worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartziekten
- hydrochloorthiazide: een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk en zwelling van weefsel die wordt veroorzaakt door ophoping van vocht
- kinidine: een geneesmiddel voor de behandeling van onregelmatige hartslag
- lisinopril: een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk en andere hartziekten en specifieke nierziekten
- digoxine: een geneesmiddel voor de behandeling van hartspierziekte en onregelmatige hartslag
- geneesmiddelen voor de behandeling van de vocht- en elektrolytenbalans
- insuline of andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes
- ciclosporine: een geneesmiddel om afstoting van transplantaten te onderdrukken en om ernstige huidaandoeningen, ernstige oog- en gewrichtsontstekingen te behandelen
- bromocriptine: een geneesmiddel voor de behandeling van de ziekte van Parkinson en andere ziekten (bijv. tumoren in de hypofyse) en om het stoppen met borstvoeding te ondersteunen

- orale anticonceptiemiddelen, zoals anticonceptiepillen: een geneesmiddel om zwangerschap te voorkomen of heftige menstruatiebloedingen te behandelen
Mycapssa kan de effectiviteit verminderen van orale hormonale anticonceptiva die progestagenen bevatten.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vermijd het gebruik van Mycapssa tijdens zwangerschap en borstvoeding. Dit is een voorzorgsmaatregel, omdat er weinig bekend is over het gebruik van Mycapssa tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Mycapssa. Bespreek de juiste methoden met uw arts, omdat Mycapssa de effectiviteit van orale anticonceptiva met progestagenen kan verminderen. Als u dergelijke anticonceptiemiddelen gebruikt, wordt u daarom geadviseerd om andere niet-hormonale anticonceptiemethoden te gebruiken of een back-upmethode toe te voegen terwijl u Mycapssa gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Mycapssa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermijd echter het rijden of het gebruik van machines als u minder goed kunt reageren door bijwerkingen zoals duizeligheid, zwakte/vermoeidheid of hoofdpijn.

Mycapssa bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u Mycapssa in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen **startdoserings** is **1 capsule tweemaal daags**.

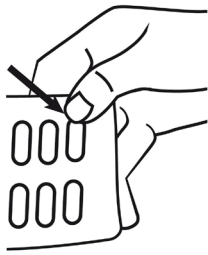
De arts verhoogt geleidelijk de dosis in stappen van 1 capsule per dag om uw ziekte goed onder controle te krijgen, tot een **maximale** aanbevolen dagelijkse dosering van **4 capsules**. Uw arts controleert ongeveer elke twee weken na elke dosisverhoging uw symptomen en de niveaus van een stof die een insuline-achtige groeifactor wordt genoemd, om te controleren hoe uw lichaam op de nieuwe dosis reageert en om de juiste dosis voor u te vinden.

Uw arts zal uw symptomen minder vaak controleren zodra een geschikte dagelijkse dosis voor u lijkt te zijn bereikt. Tijdens deze controles zal uw arts controleren of het geneesmiddel nog steeds goed voor u werkt.

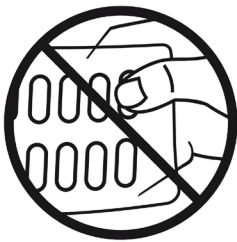
Wijze van gebruik

Neem dit geneesmiddel altijd in volgens de instructies van uw arts. Slik de capsules in hun geheel door met een glas water, ten minste 1 uur voor of 2 uur na het eten van voedsel. Het wordt aanbevolen om een routineschema te hebben voor het innemen van Mycapssa met betrekking tot dagelijks voedsel (bijvoorbeeld, neem Mycapssa routinematig ten minste 1 uur voor het ontbijt en ten minste 2 uur na het avondeten).

Een capsule uit de blisterverpakking verwijderen:
Druk **VOORZICHTIG** op de boven- of onderkant van de capsule.



Druk **NIET** op het midden van de capsule. Dit kan de capsule beschadigen.
Als een capsule is gebarsten of gebroken, voer deze dan af en neem een andere capsule uit de verpakking.



Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u per ongeluk meer Mycapssa ingenomen dan de bedoeling was, staak dan het gebruik van dit geneesmiddel en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem een dosis zodra u eraan denkt, zolang deze maar ten minste 6 uur voor de volgende geplande dosis wordt ingenomen. Sla anders de vergeten dosis over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen. Als u stopt met het innemen van Mycapssa, kunnen uw acromegaliesymptomen terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen kunnen optreden in de volgende frequenties:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- buikpijn
- diarree
- misselijkheid
- verhoogde bloedsuikerspiegel
- hoofdpijn
- verstopping (obstipatie)
- winderigheid
- galstenen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- duizeligheid
- ongemak of opgeblazen gevoel in de buik
- spijsverteringsstoornis
- ontsteking van de maagwand
- ziekte veroorzaakt door omhoogkomende maagsappen
- overgeven
- gewrichtspijn
- zwakte, vermoeidheid
- zwelling van armen en/of benen
- verhoogde waarden voor leverenzymen
- lage bloedsuikerspiegel
- verkleurde ontlasting, zachte ontlasting
- verlies van eetlust
- trage hartslag
- ademhalingsmoeilijkheden
- overtollig vet in ontlasting
- acute ontsteking van de galblaas
- verdikking van gal
- verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, een afvalproduct van de afbraak van rode bloedcellen
- jeuk, uitslag
- haaruitval
- schildklierproblemen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ontsteking van abnormale kleine uitstulpingen in de wand van de dikke darm
- ontsteking van de slijmvliezen in maag en darm
- herpes (zweren) van het mondslijmvlies
- niet-agressieve tumor van leverbloedvaten
- verminderd aantal witte bloedcellen
- verminderde eetlust
- diabetes mellitus
- uitdroging
- hoge bloedwaarden van triglyceriden
- rusteloosheid
- angst
- depressie, in de war zijn (desoriëntatie), gewijzigde stemming, stemmingswisselingen
- u ziet of hoort dingen die er niet zijn (hallucinaties)
- slaapproblemen
- pijn, gevoelloosheid en tintelingen in de pols of hand
- verstoorde aandacht
- verstoorde smaakzin
- slechter geheugen
- abnormale gevoelswaarnemingen zoals verminderde tastzin, branderig of prikkend gevoel, tintelingen en jeuk
- gevoel van flauwte
- hoofdpijn door verstopte sinussen
- slaperigheid
- beven
- verhoogde traanproductie
- onregelmatige hartslag, snelle hartslag
- plotselinge roodheid van de huid en een zeer warm gevoel
- lage bloeddruk
- aandoening van het slijmvlies in de neus, irritatie van de keel
- acute ontsteking van de pancreas
- verandering van darmgewoonten
- droge mond

- moeite met het ophouden van ontlasting (incontinentie), meer ontlasting
- frequente stoelgang
- maag- en darmaandoening, zoals verstoorde beweeglijkheid van maag en darmen
- bloedende aambeien (speen)
- pijn bij het slikken
- een aandoening die achalasia wordt genoemd, waarbij de onderste kringspier van de slokdarm zich mogelijk niet opent, wat tot moeilijkheden bij het slikken kan leiden
- vergroting van de oorspeekseldklier (kaak)
- gevoel van onvolledige darmlediging
- verstopping van de galwegen
- vergeling van de huid, inwendige organen en/of oogwit
- klachten na chirurgische verwijdering van de galblaas, post-cholecystectomiesyndroom genaamd
- galblaasaanval, galblaasstoornis
- leververvetting
- allergische huidontsteking
- meer zweten
- aandoening met overmatige lichaamsbehaarings
- pijn, zoals rugpijn, botpijn, pijn in de zij, liespijn
- zwelling van gewrichten
- spierspasmen
- ongemak of pijn van spieren en skelet
- pijn in armen en benen
- zwelling van zacht weefsel
- zich abnormaal of onwel voelen
- gevoel van verandering in lichaamstemperatuur
- gevoeligheid bij aanraking
- dorst
- hartgeruis
- toename of verlies van gewicht
- verhoogde bloedwaarden voor:
 - creatinekinase
 - creatinine
 - lactaatdehydrogenase
 - ureum
 - insuline-achtige groeifactor
 - lipase
 - thyroxine

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- hartaandoeningen
- verhoogde groeihormoonwaarden in het bloed
- laag aantal bloedplaatjes, wat mogelijk kan leiden tot blauwe plekken of bloedingen
- ernstige allergische reacties of andere allergische reacties
- abnormale hartritmes
- leverontsteking
- verminderde galaanvoer
- geelzucht
- netelroos

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Mycapssa?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Mycapssa kan maximaal 1 maand buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur beneden 25 °C, waarna het geneesmiddel moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in Mycapssa?

- De werkzame stof in dit middel is octreotide. Eén capsule bevat de hoeveelheid octreotide-acetaat die overeenkomt met 20 mg octreotide.
- De andere stoffen zijn povidon, natriumcaprylaat, magnesiumchloride, polysorbaat 80, glycerylmonocaprylaat, glyceryltricaprylaat, gelatine, titaandioxide (E171), methacrylzuur - ethylacrylaatcopolymeer (1:1), talkpoeder, tri-ethylcitraat, silica, colloïdaal watervrij, natriumwaterstofcarbonaat, natriumlaurilsulfaat, (zie rubriek 2 "Mycapssa bevat natrium").

Hoe ziet Mycapssa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Mycapssa zijn witte maagsapresistente harde capsules (maagsapresistente capsule). Ze zijn verpakt in plastic/aluminium blisterverpakkingen in een doos.

Verpakkingsgrootte: 28 maagsapresistente harde capsules

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Ierland

Fabrikant

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.