

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mycapssa 20 mg enterokapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterokapsel, hard inneholder oktreotidacetat tilsvarende 20 mg oktreotid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard (enterokapsel)

Hvite, harde gelatinkapsler med magesyreresistent lag, størrelse 0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mycapssa er indisert for vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med akromegali som har respondert på og tolerert behandling med somatostatinanaloger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling kan initieres når som helst etter siste injeksjon med somatostatinanaloger og før neste injeksjon skulle ha blitt administrert. Den injiserbare somatostatinanalogen skal seponeres. Behandling skal initieres med 40 mg per dag, administrert som 20 mg to ganger daglig. Under dosetitrering skal insulinlignende vekstfaktor 1 (IGF-1)-nivåer og pasientens tegn og symptomer overvåkes hver 2. uke eller etter legens skjønn, basert på hvilken dosejustering skal vurderes. Dosen skal økes i intervaller på 20 mg per dag for å oppnå adekvat kontroll.

Doser på 60 mg per dag skal administreres som 40 mg om morgenen og 20 mg om kvelden. Doser på 80 mg per dag skal administreres som 40 mg om morgenen og 40 mg om kvelden.

Maksimal anbefalt dose er 80 mg per dag.

For pasienter som får en stabil dose Mycapssa, skal overvåking av IGF-1 og evaluering av symptomer foretas regelmessig etter legens skjønn.

Seponering av Mycapssa og bytte til en annen somatostatinanalog skal vurderes dersom IGF-1-nivåene ikke opprettholdes etter behandling med maksimal anbefalt dose på 80 mg per dag eller pasienten ikke tolererer behandling med Mycapssa.

Glemt dose

En glemt dose Mycapssa skal tas så snart som mulig og senest 6 timer før neste planlagte dose. Er det mindre enn 6 timer til neste dose, skal den glemte dosen ikke tas.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det foreligger ikke evidens på redusert tolerabilitet eller behov for doseendring hos eldre pasienter som behandles med oktreotid.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med Child Pugh klasse A eller B. Pasienter med Child Pugh klasse C har ikke blitt undersøkt, og det anbefales å overvåke disse pasientene nøye ved oppstart av behandling med Mycapssa.

Hos pasienter med levercirrhose kan halveringstiden til legemidlet øke og gjøre det nødvendig å justere vedlikeholdsdosen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er en signifikant økning i oktreotideksponering hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD). Pasienter med ESRD bør starte behandlingen med 20 mg Mycapssa per dag. Vedlikeholdsdosen skal justeres basert på IGF-1-nivå, pasientens tegn og symptomer samt tolerabilitet.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Mycapssa hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Mycapssa kapsler skal svelges hele sammen med et glass vann, minst 1 time før eller minst 2 timer etter inntak av mat. For å minimere variabilitet hos den enkelte pasient anbefales det å innta Mycapssa kapsler med hensyn til mat på samme tidspunkt hver dag (for eksempel skal Mycapssa tas regelmessig minst 1 time før frokost og minst 2 timer etter middag) (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Siden veksthormonproduserende svulster i hypofysen av og til kan forstørres og medføre alvorlige komplikasjoner (f.eks. synsfeltdefekter), er det avgjørende at alle pasienter blir nøye overvåket. Ved evidens på tumorvekst kan alternative prosedyrer overveies.

Den terapeutiske fordelene ved en reduksjon i veksthormonnivå og normalisering av IGF-1-konsentrasjon hos kvinnelige pasienter med akromegali, kan potensielt gjenopprette fertiliteten. Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon, hvis nødvendig, under behandling med oktreotid (se pkt. 4.6).

Tyreoidafunksjonen bør overvåkes hos pasienter som får langtidsbehandling med oktreotid.

Leverfunksjonen bør overvåkes under behandling med oktreotid.

Kardiovaskulærrelaterte hendelser

Det er rapportert om bradykardi og nodal arytmi (se pkt. 4.8). Dosejustering av legemidler som f.eks. betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller legemidler som kontrollerer væske- og elektrolyttbalansen, kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Galleblære og relaterte hendelser

Det er rapportert om dannelse av gallestein (kolelittiasis) under behandling med oktreotid, noe som kan være assosiert med kolecystitt (se pkt. 4.8). I tillegg er det rapportert om tilfeller av kolangitt som en komplikasjon av gallestein hos pasienter som får injeksjoner med oktreotid etter markedsføring.

Det anbefales å gjennomføre ultralydundersøkelse av galleblæren i intervaller på ca. 6 til 12 måneder under behandling med Mycapssa.

Glukosemetabolisme

På grunn av oktreotids hemmende effekt på veksthormon, glukagon og insulin, kan oktreotid påvirke glukosereguleringen. Postprandial glukosetoleranse kan svekkes. I likhet med pasienter som behandles med subkutan oktreotid, kan det i noen tilfeller forekomme tilfeller av vedvarende hyperglykemi som resultat av kronisk administrasjon. Hypoglykemi har også vært rapportert.

Behovet for insulin hos pasienter med type I diabetes mellitus kan reduseres ved administrasjon av oktreotid. Hos ikke-diabetikere og type II-diabetikere med delvis intakte insulinreserver kan behandling med oktreotid føre til postprandiale økninger av blodsukkernivået. Det anbefales derfor å måle glukosetoleranse og gi antidiabetisk behandling.

Ernæring

Oktreotid kan endre absorpsjonen av fett fra kostholdet hos enkelte pasienter.

Reduserte vitamin B12-nivåer og unormale Schillings-tester er observert hos noen pasienter som får behandling med oktreotid. Det anbefales at vitamin B12-nivået måles under behandlingen med Mycapssa hos pasienter som har hatt mangel på vitamin B12.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på Mycapssa

Samtidig administrasjon av Mycapssa og esomeprazol har vist seg å redusere biotilgjengeligheten av Mycapssa. Legemidler som endrer pH-verdien i øvre del av mage/tarm-kanalen (f.eks. andre protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister og antacider) kan endre absorpsjonen av Mycapssa og medføre en reduksjon i biotilgjengelighet. Samtidig administrasjon av Mycapssa og protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister eller antacider kan medføre behov for økte doser av Mycapssa.

Samtidig administrasjon av Mycapssa og metoklopramid reduserer C_{maks} og AUC for oktreotid med henholdsvis gjennomsnittlig 5 % og 11 %. Mycapssa skal titreres som indisert for klinisk/biokjemisk effekt.

Samtidig administrasjon av Mycapssa og loperamid reduserer C_{maks} og AUC for oktreotid med henholdsvis gjennomsnittlig 9 % og 3 %. Mycapssa skal titreres som indisert for klinisk/biokjemisk effekt.

Effekter av Mycapssa på andre legemidler

Flere mekanismer, som cytokrom P450-enzymhemming på grunn av undertrykkelse av veksthormon, forsinket gastrisk tømming eller mulig økt permeabilitet i noen tilfeller, er involvert, noe som kan resultere i legemiddelinteraksjoner. Legemiddelinteraksjoner kan derfor variere mellom ulike legemidler. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av legemidler som har et smalt terapeutisk vindu, og dosene bør justeres ved behov.

I en klinisk studie ble det vist at TPE®-virkestoffer (transient permeability enhancer) i formuleringen øker absorpsjon av oktreotid i tarmene via paracellulær transport, ved hjelp av testen laktulose/mannitol-ratio (se pkt. 5.1). Det ble ikke gjennomført interaksjonsstudier med andre legemidler som overføres via paracellulær transport (f.eks. alendronat eller desmopressin).

Dosejustering av legemidler som f.eks. betablokkere, kalsiumkanalblokkere eller legemidler som kontrollerer væske- og elektrolyttbalansen, kan være nødvendig ved samtidig administrasjon med Mycapssa (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av hydroklortiazid (HCTZ) og Mycapssa resulterte i 9 % reduksjon i C_{maks} og 19 % reduksjon i $AUC_{(0-5)}$ for HCTZ. Det kan være nødvendig å justere dosen av HCTZ.

Dosejustering av insulin og antidiabetika kan være nødvendig ved samtidig administrasjon med Mycapssa (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av metformin og Mycapssa førte ikke til signifikante endringer i tidlig eksponering for metformin.

Det er vist at oktreotid reduserer absorpsjon av ciklosporin i tarmene (71 % reduksjon i C_{maks} og 63 % reduksjon i $AUC_{(inf)}$). Det kan være nødvendig å justere dosen av ciklosporin.

Det er vist at oktreotidinjeksjoner forsinket absorpsjon av cimetidin i tarmene. Dosejustering for cimetidin kan være påkrevd.

Samtidig administrasjon av oktreotidinjeksjoner og bromokriptin øker biotilgjengeligheten av bromokriptin. Det kan være nødvendig å justere dosen av bromokriptin.

Samtidig administrasjon av lisinopril og Mycapssa øker biotilgjengeligheten av lisinopril (50 % økning i C_{maks} og 40 % økning i $AUC_{(0-12)}$). Det kan være nødvendig å justere dosen av lisinopril ved samtidig administrasjon med Mycapssa.

Samtidig administrasjon av digoksin og Mycapssa har vist seg å redusere absorpsjonsraten for digoksin.

Samtidig administrasjon av levonorgestrel og Mycapssa reduserer biotilgjengeligheten av levonorgestrel (38 % reduksjon i C_{maks} og 24 % reduksjon i $AUC_{(0-5)}$), og det kan redusere effektiviteten av p-piller som inneholder progestogener (se pkt. 4.6).

Samtidig administrasjon av warfarin og Mycapssa førte ikke til signifikante endringer i tidlig eksponering for warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke sikker prevensjon, hvis nødvendig, under behandling med oktreotid (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av Mycapssa og levonorgestrel reduserer biotilgjengeligheten av levonorgestrel (se pkt. 4.5). Redusert biotilgjengelighet kan potensielt redusere effektiviteten av p-piller som inneholder progestogener. Kvinner bør rådes til å bruke en ikke-hormonell prevensjonsmetode eller tilleggsprevensjon når Mycapssa brukes samtidig med p-piller.

Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av oktreotid hos gravide kvinner, og i omtrent en tredjedel av tilfellene er utfallet av graviditeten ikke kjent. De fleste rapportene ble mottatt fra bruk etter markedsføring av oktreotid, og mer enn 50 % av de eksponerte graviditetene ble rapportert hos pasienter med akromegali. De fleste kvinnene ble eksponert for oktreotid under første trimester av graviditeten ved doser fra 100–1200 mikrogram/dag av oktreotid subkutant eller 10–40 mg/måned av oktreotid langtidsvirkende depotinjeksjon. Medfødte abnormaliteter ble rapportert i omtrent 4 % av tilfellene av graviditet der utfallet er kjent. Ingen årsakssammenheng med oktreotid mistenkes i disse tilfellene.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Mycapssa under graviditet (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om oktreotid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at oktreotid skilles ut i morsmelk. En risiko for nyfødte kan ikke utelukkes. Mycapssa skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ukjent om oktreotid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Sent nedfall av testiklene ble funnet hos avkom av rotter som ble behandlet under drektighets- og dieperioden. Oktreotid svekket imidlertid ikke fertiliteten hos hann- og hunnrotter ved doser opptil 1 mg/kg kroppsvekt per dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mycapssa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever svimmelhet, asteni/fatigue eller hodepine under behandling med Mycapssa.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som er rapportert under behandling med Mycapssa, inkluderer for det meste milde til moderate gastrointestinale forstyrrelser, og abdominale smerter, diaré og kvalme er de hyppigst rapporterte bivirkningene. Den generelle frekvensen av gastrointestinale bivirkninger reduseres over tid ved vedvarende behandling.

Bivirkningstabell

Bivirkningene listet opp nedenfor er akkumulert fra kliniske studier og sikkerhetserfaring etter markedsføring av oktreotid.

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og er rangert i henhold til følgende frekvensgrupperinger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sikkerhets- erfaringer etter markedsføring (frekvens ikke kjent)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Divertikulitt, gastroenteritt, viral gastroenteritt, oral herpes	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Leverhemangiom	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni	Trombocytopeni*
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi*, allergi-/overfølsomhetsreaksjoner*
Endokrine sykdommer		Hypotyreose*, forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen (f.eks. reduksjon i tyreoida-stimulerende hormon, reduksjon i totalt T4 og reduksjon i fritt T4)*		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi**	Hypoglykemi**, nedsatt fastende glukose**, anoreksi*	Nedsatt appetitt, diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, dehydrering*	
Psykiatriske lidelser			Agitasjon, angst, depresjon, desorientering, auditive hallusinasjoner, visuelle hallusinasjoner, insomni, humørforandringer, humørsvingninger	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sikkerhets- erfaringer etter markedsføring (frekvens ikke kjent)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine**	Svimmelhet	Brennende følelse, karpaltunnel-syndrom, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysgeusi, hypoestesi, svekket hukommelse, parestesi, presynkope, sinushodepine, somnolens, tremor	
Øyesykdommer			Økt tåreflom	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer		Bradykardi**	Nodal arytmi, takykardi*	Hjertesykdom, arytmier*
Karsykdommer			Rødming, hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné*	Slimhinnesykdom i nesen, irritasjon i halsen	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte, diaré, kvalme, forstoppelse**, flatulens**	Dyspepsi, oppkast, oppblåst mage*, steatoré*, myk avføring**, misfarget avføring**, abdominalt ubehag, abdominal distensjon, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom	Akutt pankreatitt, endrede avføringsvaner, munntørrhet, avføringsinkontinens, økt avføringsvolum, hyppig avføring, mage/tarmproblemer, gastrointestinal motilitetsforstyrrelse, hemoroideblødning, odynofagi, øsofageal akalasi, forstørrelse av spyttkjertler, rektal tenesmus	
Sykdommer i lever og galleveier	Kolelitiase**	Kolecystitt**, galleslam*, hyperbilirubinemi*	Gallengangsobstruksjon, gulsott, post-kolecystektomi-syndrom, gallekolikk, galleblæresykdom, leversteatose	Akutt hepatitt uten kolestase*, kolestatisk hepatitt*, kolestase*, kolestatisk gulsott*

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sikkerhets- erfaringer etter markedsføring (frekvens ikke kjent)
Hud- og underhuds- sykdommer		Pruritus**, utslett**, alopeci*	Allergisk dermatitt, hyperhidrose, hypertrikose	Urtikaria*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	Ryggsmarter, beinsmerter, flankesmerter, lyskesmerter, leddhevelse, muskelspasma, ubehag i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett, myalgi, smerter i ekstremiteter, hevelse i bløtvev	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet ¹		Asteni, fatigue, perifer hevelse	Føle seg unormal, føle endret kroppstemperatur, sykdomsfølelse, smerte, ømhet, tørste	
Undersøkelser		Forhøyede leverfunksjons- prøver ²	Forhøyet kreatinfosfokinase i blodet, forhøyet kreatinin i blodet, forhøyet laktatdehydrogenase i blodet, forhøyet urea i blodet, bilyd i hjertet, uregelmessig hjerterytm, forhøyet insulinlignende vekstfaktor, økt lipase, økt tyroksin, redusert vekt, økt vekt	Forhøyet blodnivå av veksthormon

* Disse bivirkningene ble ikke observert ved bruk av Mycapssa. Frekvensen er fastslått på bakgrunn av data fra oktreatid til injeksjon

** Svært vanlige eller vanlige bivirkninger rapportert hyppigere for oktreatid til injeksjon sammenlignet med Mycapssa

¹ Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert som svært vanlige for oktreatid til injeksjon. Siden Mycapssa kun er til oral administrasjon, er ikke denne bivirkningen inkludert i tabellen

² For oktreatid til injeksjon ble forhøyede transaminasenivåer rapportert som en vanlig bivirkning, og forhøyede nivåer av alkalisk fosfatase og gammaglutamyltransferase ble rapportert etter markedsføring (hyppighet ikke kjent)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Galleblære og relaterte reaksjoner

Det er påvist at somatostatinanaloger hemmer kontraktilitet i galleblæren og reduserer gallesekresjon, noe som kan føre til abnormaliteter eller slam i galleblæren. Hvis det forekommer gallestein, er disse vanligvis asymptomatiske. Symptomatiske steiner må behandles enten med oppløsning ved bruk av gallesyre eller ved kirurgisk inngrep.

Hjertesykdommer

Bradykardi er en bivirkning som kan oppstå ved bruk av somatostatinanaloger. EKG-forandringer observert ved bruk av oktreotid inkluderer QT-forlengelse, akseforskyvninger, tidlig repolarisering, lav spenning, R/S-transisjon, tidlig R-bølgeprogresjon og uspesifikke ST-T-bølgeforandringer. Noen sammenheng mellom disse hendelsene og oktreotid er ikke fastslått fordi mange av disse pasientene har underliggende hjertesykdom (se pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Et begrenset antall tilfeldige overdoser med oktreotidineksjoner hos voksne og barn har blitt rapportert. Hos voksne varierte dosene fra 2400–6000 mikrogram/dag gitt som kontinuerlig infusjon (100–250 mikrogram/time) eller gitt subkutant (1500 mikrogram tre ganger daglig). Bivirkningene som ble rapportert var arytmi, hypotensjon, hjertestans, redusert oksygentilførsel til hjernen, pankreatitt, leversteatose, diaré, svakhet, letargi, vekttap, hepatomegali og laktacidose.

Hos barn var dosene fra 50–3000 mikrogram/dag gitt som kontinuerlig infusjon (2,1–500 mikrogram/time) eller subkutant (50–100 mikrogram). Eneste rapporterte bivirkning var mild hyperglykemi.

Ingen uventede bivirkninger har blitt rapportert hos kreftpasienter behandlet med 3000–30 000 mikrogram oktreotid per dag, gitt subkutant som oppdelte doser.

Eventuell overdosering behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, somatostatin og analoger, ATC-kode: H01CB02

Virkningsmekanisme

Oktreotid er et syntetisk oktapeptidderivat av naturlig forekommende somatostatin med tilsvarende farmakologiske effekter, men med betydelig lengre virkningstid. Det hemmer patologisk økt sekresjon av veksthormon (GH) samt peptider og serotonin produsert i det gastroenteropankreatiske (GEP) endokrine systemet.

Hos dyr er oktreotid en mer potent hemmer av GH, glukagon and insulinfrigjøring enn hva somatostatin er, med større selektivitet for GH og glukagonsuppresjon.

Hos friske frivillige har oktreotid vist seg å hemme:

- frigjøring av GH stimulert av arginin, trenings- og insulinindusert hypoglykemi
- postprandial frigjøring av insulin, glukagon, gastrin, andre peptider i det gastroenteropankreatiske endokrine systemet, og arginin-stimulert frigjøring av insulin og glukagon
- tyrotropinfrigjørende hormon (TRH)-stimulert frigjøring av tyreoidestimulerende hormon (TSH)

I motsetning til somatostatin hemmer oktreotid GH-sekresjon betydelig mer enn det hemmer insulin, og administrering av oktreotid følges ikke av en «rebound»-hypersekresjon av hormoner (dvs. GH hos pasienter med akromegali).

Farmakodynamiske effekter

I en enkeltdose-studie gjennomført med friske frivillige ble hemming av GH observert hos alle som fikk Mycapssa, sammenlignet med GH-nivåene deres før de fikk Mycapssa.

I en studie utformet for å evaluere varigheten av Mycapssa-indusert økt permeabilitet i tarmene, ble det observert en økning i paracellulær permeabilitet 2 timer etter administrasjon av Mycapssa, som gikk tilbake til baseline innen 5,5 time etter administrasjon av Mycapssa. Mycapssa-indusert permeabilitet er fullstendig reversibel innenfor denne tidsrammen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Mycapssa hos pasienter med akromegali ble fastslått i 3 fase 3-studier: en 9 måneder lang, randomisert, aktiv-kontrollert, åpen studie etter en 6-måneders innkjøringsfase (OOC-ACM-302), en 9 måneder lang, randomisert, dobbelblindet, placebo-kontrollert studie (OOC-ACM-303) og en 7 måneder lang, åpen, baseline-kontrollert studie (CH-ACM-01). Alle de 3 studiene var byttestudier (switch) og inkluderte pasienter med akromegali som hadde respondert på behandling med somatostatinanaloger administrert som injeksjoner. Alle de 3 studiene inkluderte valgfrie, åpne forlengelsesfaser. I alle de 3 studiene var startdosen med Mycapssa 40 mg (20 mg om morgenen og 20 mg om kvelden). Doseøkninger med Mycapssa var tillatt med dosetitrering til 60 mg (40 mg om morgenen og 20 mg om kvelden) opp til maksimalt 80 mg per dag (40 mg om morgenen og 40 mg om kvelden), frem til pasientene ble vurdert å være tilstrekkelig kontrollert basert på biokjemiske resultater og/eller klinisk vurdering. Pasientene opprettholdt deretter måldosen frem til behandlingsslutt.

Studie OOC-ACM-302

I den aktiv-kontrollerte studien (OOC-ACM-302) startet 146 pasienter en innkjøringsfase med Mycapssa innenfor det regelmessige doseringsintervallet fra den siste injeksjonsbehandlingen deres med somatostatinanaloger. Gjennomsnittlig baseline IGF-1 var 0,9 ganger øvre normalgrense (ULN). 116 pasienter (79,5 %) fullførte den 6 måneder lange innkjøringsfasen og 30 pasienter (20,5 %) seponerte. De hyppigste årsakene til seponering i løpet av innkjøringsfasen var behandlingssvikt (5,5 %) og bivirkninger (9,6 %; de fleste milde til moderate gastrointestinale bivirkninger).

Av de 146 studiedeltakerne fullførte 92 pasienter (63,0 %) innkjøringsfasen og oppnådde biokjemisk kontroll (definert som IGF-1 \leq 1,3 ganger ULN og GH $<$ 2,5 ng/ml). Disse pasientene ble randomisert til enten å fortsette behandlingen med Mycapssa eller gå tilbake til den tidligere behandlingen med injiserbare somatostatinanaloger.

Det primære endepunktet av OOC-ACM-302-studien var andelen pasienter som oppnådde biokjemisk kontroll i løpet av den 9 måneder lange randomiserte kontrollerte behandlingen (RCT). En pasient ble vurdert som biokjemisk kontrollert dersom tidsvektet gjennomsnitt av IGF-1 basert på alle IGF-1-evalueringer i løpet av RCT-fasen, var $<$ 1,3 ganger ULN.

90,9 % av pasientene som ble behandlet med Mycapssa sammenlignet med 100 % av pasientene som ble behandlet med injiserbare somatostatinanaloger, oppnådde biokjemisk kontroll i løpet av

RCT-fasen. Det primære endepunktet oppfylte det forhåndsspesifiserte kriteriet for ikke-underlegenhet på -20 % (se tabell 2).

Tabell 2: Resultater for primært endepunkt fra OOC-ACM-302-studien

	Mycapssa (N = 55)	Injiserbare somatostatinanaloger (N = 37)
Primær analyse		
Biokjemisk kontrollert ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Forskjell i justerte andeler ²	-9,1	
95 % KI	(-19,9, 0,5)	

¹ Definert som tidsvektet gjennomsnitt av IGF-1 basert på alle IGF-1-evalueringer i løpet av RCT-fasen < 1,3 ganger ULN

² Den justerte forskjellen og KI ble nådd ved bruk av den stratifiserte M&N-metoden
KI = konfidensintervall; IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor 1; M&N = Miettinen & Nurminen;
RCT = randomisert kontrollert behandling; ULN = øvre normalgrense

Tabell 3 inkluderer data vedrørende aktive symptomer på akromegali som ble rapportert i løpet av innkjørings- og RCT-fasen av OOC-ACM-302-studien.

Tabell 3: Andel pasienter med symptomer på aktiv akromegali hos pasienter som deltok i den randomiserte kontrollerte behandlingsfasen av OOC-ACM-302-studien

	Innkjøringsfase		RCT-fase	
	Baseline innkjøring injiserbare somatostatinanaloger % (N = 92)	Slutt på innkjøring Mycapssa % (N = 92)	Slutt på RCT Injiserbare somatostatinanaloger % (N = 37)	Slutt på RCT Mycapssa % (N = 55)
Symptomer				
Leddsmerter	71	62	70	60
Hevelse i ekstremiteter	47	33	41	42
Svetteing	50	42	54	38
Fatigue	75	64	65	64
Hodepine	50	48	43	53

RCT = randomisert kontrollert behandling

Studie OOC-ACM-303

Den placebokontrollerte OOC-ACM-303-studien inkluderte 56 pasienter. Gjennomsnittlig baseline IGF-1 var 0,8 ganger ULN. Det primære effektendepunktet var andelen somatostatin-dosejusterte pasienter som opprettholdt biokjemisk respons, definert på lignende måte som inklusjonskriteriene, som et IGF-1-nivå som var lavere enn eller likt ULN etter 9 måneders behandling. 58,2 % av pasientene behandlet med Mycapssa sammenlignet med 19,4 % av pasientene behandlet med placebo, opprettholdt sin biokjemiske respons (p = 0,0079; se tabell 4).

Tabell 4: Resultater for primært endepunkt fra OOC-ACM-303-studien

	Mycapssa (N = 28)	Placebo (N = 28)
Opprettholdt biokjemisk respons ¹ , justerte andeler ²	58,16	19,42
Forskjell i justerte andeler ²	38,74	
95 % KI	(10,68, 59,90)	
p-verdi	0,0079	

¹ Definert som gjennomsnittlig IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN etter 9 måneders behandling. Tidlig seponering ble vurdert som ikke-respons.

² Justert for behandlingsgruppe, baseline SRL-dose og baseline IGF-1-nivå
KI = konfidensintervall; IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor 1; SRL = somatostatinreseptor-ligand;
ULN = øvre normalgrense

Studie CH-ACM-01

Den baselinekontrollerte CH-ACM-01-studien inkluderte 151 pasienter. Gjennomsnittlig baseline IGF-1 var 0,9 ganger ULN. Primært effektendepunkt var andel respondenter på slutten av den 7 måneder lange hovedbehandlingsfasen. Respons ble definert på lignende måte som inklusjonskriteriene, som IGF-1-nivåer som var lavere enn 1,3 ganger ULN og GH-nivåer som var lavere enn 2,5 ng/ml. Totalt var 64,9 % av pasientene respondere på slutten av hovedbehandlingsfasen (se tabell 5).

Tabell 5: Resultater for primært endepunkt fra CH-ACM-01-studien

	Mycapssa (N = 151)
Respondere ¹ , n (%)	98 (64,9)
Nøyaktig 95 % KI for % ²	(58,4, 74,2)

¹ Definert som IGF-1 < 1,3 ganger ULN (justert for alder og kjønn) og 2-timers integrert GH < 2,5 ng/ml etter 7 måneders behandling (LOCF-analyse)

² Oppnådd ved bruk av nøyaktig metode (Clopper-Pearson)

KI = konfidensintervall; GH = veksthormon; IGF-1 = insulinlignende vekstfaktor 1;
LOCF = fremskrivning fra siste observasjon; ULN = øvre normalgrense

Den enkelte symptomskår for hevelse i ekstremiteter og leddsmerter viste statistisk signifikant forbedring på slutten av hovedbehandlingen under behandling med Mycapssa, sammenlignet med baseline, og under behandling med injiserbart somatostatin (henholdsvis p = 0,0165 og p = 0,0382).

Pediatrik populasjon

Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oktreotid administrert oralt absorberes i tarmen via den paracellulære veien. TPE®-virkestoffer (transient permeability enhancer) i formuleringen bidrar til å øke absorpsjonen av oktreotid. I en klinisk studie ble det vist at TPE-virkestoffer øker absorpsjon i tarmen via den paracellulære veien, ved hjelp av testen laktulose/mannitol-ratio (se pkt. 4.5). Økt permeabilitet viste seg å være forbigående og reverserbar (se pkt. 5.1).

Hos friske forsøkspersoner var systemisk eksponering, målt ved AUC, av en enkel oral dose Mycapssa (20 mg oktreotidacetat) 95 % til 100 % av eksponeringen ved en enkelt dose oktreotidacetat administrert subkutan (0,1 mg oktreotidacetat), og viste dermed sammenlignbar eksponering. Maksimal oktreotidkonsentrasjon (C_{maks}) var 22 %–33 % lavere etter oral administrasjon, sammenlignet med subkutan administrasjon. Absorpsjonstiden var lengre etter oral administrasjon enn etter subkutan administrasjon. Maksimale konsentrasjoner ble nådd etter median 1,67–2,5 timer etter oral administrasjon og etter 0,5 timer etter subkutan administrasjon.

Etter administrasjon av en enkel dose Mycapssa økte den systemiske eksponeringen for oktreotid hos friske forsøkspersoner doseproporsjonalt ved doser mellom 3 og 40 mg. Hos pasienter med akromegali var det en doserelatert økning i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av oktreotid etter kronisk administrasjon av Mycapssa 40 mg (20 mg to ganger daglig), 60 mg (40 mg morgen / 20 mg kveld) og 80 mg (40 mg to ganger daglig).

Effekt av mat på oral absorpsjon

I studier med friske forsøkspersoner medførte administrasjon av Mycapssa 20 mg sammen med mat en reduksjon på omtrent 90 % når det gjelder absorpsjon. Et normalt fettrikt måltid inntatt 1 time før eller 2 timer etter dosen reduserte absorpsjonen av Mycapssa signifikant (se pkt. 4.2).

I alle fase 3-studier ble kapslene med Mycapssa tatt minst 1 time før eller minst 2 timer etter inntak av mat.

Distribusjon

Etter subkutan injeksjon er distribusjonsvolumet 0,27 l/kg, og total kroppsclearance er 160 ml/min. Plasmaproteinbinding er 65 %. Oktreotid binder seg i ubetydelig grad til blodlegemer.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden etter subkutan administrasjon er 100 minutter. Mesteparten av peptidet elimineres via feces, mens ca. 32 % utskilles uforandret i urin.

Halveringstid etter en enkel oral administrasjon av Mycapssa var tilsvarende som for subkutan administrasjon (henholdsvis 2,66 timer og 2,27 timer).

Hos pasienter med akromegali var eliminasjon etter kronisk dosering noe langsommere enn det som er observert hos friske frivillige, med gjennomsnittlige tilsynelatende halveringstider ved *steady state* i området 3,2–4,5 timer på tvers av dosestørrelse (20 mg, 40 mg, 60 mg og 80 mg). Eliminasjon er fullført omtrent 48 timer etter den siste dosen hos pasienter som har oppnådd *steady state* plasmanivåer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eksposering hos studiedeltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] 15–29 ml/min/1,73 m²) var ikke vesentlig annerledes enn eksposering hos tilsvarende friske kontrollpersoner. Studiedeltakere med terminal nyresykdom (ESRD) som krevde dialyse, hadde høyere gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner enn dem som hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon, med høyere gjennomsnittlige verdier for maksimal plasmakonsentrasjon, eksposering (AUC) og halveringstid, noe som er i samsvar med en effekt av nedsatt nyrefunksjon på oktreotideksponering (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Eliminasjonskapasiteten kan være redusert hos pasienter med levercirrhose, men ikke hos pasienter med fettlever.

Farmakokinetikken til oktreotid etter administrasjon av 10 mg eller 20 mg Mycapssa hos studiedeltakere med stabil cirrhose og portal hypertensjon (Child Pugh A eller B) kunne sammenlignes med farmakokinetikken hos friske frivillige (se pkt. 4.2). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med Child Pugh A eller B.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier med akutt og gjentatt dosetoksikologi, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksikologi ved bruk av oktreotidacetat hos dyr indikerte ingen spesiell sikkerhetsrisiko for mennesker.

Reproduksjonsstudier med oktreotidacetat hos dyr avdekket ingen tegn på teratogen, embryo-/føtal eller andre reproduksjonseffekter på grunn av oktreotid ved parentale doser på opptil 1 mg/kg/dag. Noe retardasjon av fysiologisk vekst ble sett hos rotteavkom, men dette var forbigående og kunne forklares med GH-hemming frembrakt av overdreven farmakodynamisk aktivitet (se pkt. 4.6).

Ingen spesifikke studier ble utført på juvenile rotter. I pre- og postnatale utviklingsstudier ble redusert vekst og modning observert i F1-avkom hvor mor fikk oktreotid under hele graviditets- og dieperioden. Forsinket nedfall av testiklene ble observert for F1-avkom av hannkjønn, men fertiliteten til disse mannlige F1-rotteungene forble normal. De ovennevnte observasjonene var dermed forbigående og vurdert å være en konsekvens av GH-hemming.

Karsinogenitet / kronisk toksisitet

Hos rotter som fikk oktreotidacetat i daglige subkutane doser opptil 1,25 mg/kg kroppsvekt, ble fibrosarkomer observert, hovedsakelig hos et antall hanner, på det subkutane injeksjonsstedet etter 52, 104 og 113/116 uker. Lokale tumorer oppstod også hos kontrollrottene. Utviklingen av disse tumorene skyldtes imidlertid ustrukturert fibroplasi forårsaket av vedvarende irritanteffekter på injeksjonsstedet, forsterket av den sure melkesyre-/mannitolbæreren. Denne uspesifikke vevsreaksjonen så ut til å være særegen for rotter. Neoplastiske lesjoner ble ikke observert verken hos mus som fikk daglige subkutane injeksjoner med oktreotid i doser opptil 2 mg/kg i 98 uker, eller hos hunder som ble behandlet med daglige subkutane doser av oktreotid i 52 uker, eller hos cynomolgusaper som ble behandlet med 20 mg oral oktreotid per dag (som oktreotidkapsler) i 9 måneder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Povidon
Natriumkaprylat
Magnesiumklorid
Polysorbat 80
Glyserolmonokaprylat
Glyseroltrikaprylat
Gelatin
Titandioksid (E171)
Metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1)
Talkum
Trietylsitrat
Silika, vannfri og kolloidal
Natriumhydrogenkarbonat
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Mycopssa kan oppbevares utenfor kjøleskap i opptil 1 måned, ved en temperatur som ikke overstiger 25°C. Etter dette må legemidlet kasseres.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blistere av polyklortrifluoretylen [PCTFE]/polyetylen [PE]/polyvinylklorid [PVC]-aluminium.

Pakningsstørrelse på 28 harde enterokapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienter skal instrueres om å være forsiktige når de tar kapslene ut av blisteren. Pasienter skal trykke forsiktig på toppen eller bunnen av kapselen, og unngå å trykke på midten av kapselen da dette kan skade den. Hvis en kapsel er sprukket eller ødelagt, skal pasienter instrueres om å kaste den og ta ut en ny kapsel.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1690/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mycapssa 20 mg enterokapsel, hard
oktreotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder oktreotidacetat tilsvarende 20 mg oktreotid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

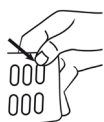
Enterokapsel, hard
28 harde enterokapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Hvordan man tar ut en kapsel:



Trykk FORSIKTIG øverst eller nederst på kapselen.



IKKE trykk på midten av kapselen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Under bruk kan Mycapssa oppbevares ved høyst 25 °C i opptil 1 måned.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1690/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Mycapssa

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mycapssa 20 mg enterokapsel
oktreotid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Mycapssa 20 mg enterokapsel, hard oktreotid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mycapssa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mycapssa
3. Hvordan du bruker Mycapssa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mycapssa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mycapssa er og hva det brukes mot

Mycapssa inneholder virkestoffet oktreotid. Oktreotid er en syntetisk forbindelse utledet fra somatostatin, et naturlig forekommende stoff som hemmer frisettingen av humant veksthormon. Oktreotid fungerer på samme måten som somatostatin, men effekten av oktreotid varer lenger så legemidlet må ikke tas like ofte.

Mycapssa brukes til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med akromegali, en tilstand hvor kroppen produserer for mye veksthormon. Det brukes hos pasienter som tidligere har vist seg å ha god effekt av legemidler som somatostatin.

Vanligvis kontrollerer veksthormon vekst av vev, organer og ben. Ved akromegali fører økt produksjon av veksthormon (vanligvis fra en ikke-cancerøs tumor i hypofysen) til økt størrelse på ben og visse vev og gir symptomer som hodepine, overdreven svetting, nummenhet i hender og føtter, tretthet og leddsmerter. Behandling med Mycapssa kan bidra til å lindre symptomene.

2. Hva du må vite før du bruker Mycapssa

Bruk ikke Mycapssa

- dersom du er allergisk overfor oktreotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Mycapssa eller under behandlingen dersom du har:

- **problemer med hjertet eller blodsirkulasjon**, siden legemidlet kan ha innvirkning på hjerterytme og hjerteslag.
- **galleblæreproblemer**. Oktreotid kan forårsake dannelsen av gallestein, og legen vil anbefale at det gjennomføres ultralydundersøkelser for å kontrollere dette, vanligvis hver 6. til 12. måned mens du behandles med dette legemidlet.
- **diabetes**, siden Mycapssa kan ha innvirkning på blodsukkernivået ditt. Vedvarende høyt blodsukkernivå kan forekomme ved langvarig bruk. Lavt blodsukkernivå er også rapportert. Det kan derfor være at legen vil anbefale overvåking av blodsukkernivå og behandling av diabetes.

Dersom du har diabetes type I, og du blir behandlet med insulin, kan det være at dosene dine må reduseres mens du behandles med Mycapssa.

- noen gang hatt **vitamin B12-mangel**. Dersom du tidligere har hatt vitamin B12-mangel, kan det være at legen ønsker å sjekke vitamin B12-nivået ditt regelmessig mens du behandles med Mycapssa, siden dette legemidlet kan redusere vitamin B12-nivåene i blodet.

Overvåkning under behandling

Tumorer i hypofysen som produserer for mye veksthormon og fører til akromegali, kan noen ganger øke i størrelse og forårsake alvorlige komplikasjoner som f.eks. synsproblemer. Det er viktig at du overvåkes for tumorvekst mens du tar Mycapssa. Ved evidens på tumorvekst kan det være at legen din vil forskrive en annen behandling.

Legen din vil regelmessig kontrollere leverfunksjonen din mens du behandles og vil også kontrollere tyreoidfunksjonen hvis behandlingen med Mycapssa forlenges.

Barn og ungdom

Mycapssa anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år fordi man ikke vet om bruken av Mycapssa er sikker eller effektiv i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Mycapssa

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informert legen din hvis du tar noen av følgende legemidler, siden de kan ha innvirkning på effekten av Mycapssa:

- legemidler som kontrollerer eller reduserer magesyre
- metoklopramid – et legemiddel til behandling av kvalme og oppkast
- loperamid – et legemiddel til behandling av diaré

Du må også informere legen din hvis du tar noen av følgende legemidler, siden Mycapssa kan ha innvirkning på effekten av disse. Dersom du tar noen av disse legemidlene, kan det være at legen din vil måtte justere dosen av disse legemidlene:

- betablokkere – legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk, hjertesykdom eller andre sykdommer
 - kalsiumkanalblokkere – legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller hjertesykdom
 - hydroklorotiazid – et legemiddel som brukes til behandling av høyt blodtrykk og hevelse i vev forårsaket av overflødig væske
 - kinidin – et legemiddel som brukes til behandling av uregelmessig hjerterytme
 - lisinopril – et legemiddel som brukes til behandling av høyt blodtrykk og andre hjertesykdommer samt spesifikke nyresykdommer
 - digoksin – et legemiddel som brukes til behandling av hjertesvikt og uregelmessige hjerteslag
 - legemidler som brukes til behandling av væske- og elektrolyttforstyrrelser
 - insulin eller andre legemidler til behandling av diabetes
 - ciklosporin – et legemiddel som hemmer transplantatavstøtning og behandler alvorlige hudsykdommer samt alvorlig øye- og leddbetennelse
 - bromokriptin – et legemiddel til behandling av Parkinsons og andre sykdommer (f.eks. hypofysetumorer) og til hemming av laktasjon
 - orale prevensjonsmidler, f.eks. p-piller, som hindrer graviditet og behandler kraftige menstruasjonsblødninger
- Mycapssa kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler som inneholder progestogener.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Unngå å bruke Mycapssa under graviditet og amming. Dette er en forsiktighetsregel, da det finnes begrenset informasjon om bruk av Mycapssa under graviditet og amming.

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandling med Mycapssa. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som kan fungere for deg, siden Mycapssa kan redusere effekten av orale prevensjonsmidler som inneholder progestogener. Dersom du bruker denne typen prevensjonsmidler, bør du derfor bruke ikke-hormonelle prevensjonsmidler eller bruke tilleggsprevensjon mens du tar Mycapssa.

Kjøring og bruk av maskiner

Mycapssa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene du kan oppleve, som svimmelhet, svakhet/tretthet eller hodepine, kan imidlertid påvirke reaksjonsevnen din, og du bør derfor unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis dette gjelder deg.

Mycapssa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Mycapssa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen er 1 kapsel to ganger daglig.

Legen vil gradvis øke dosen i intervaller på 1 kapsel daglig for å oppnå adekvat kontroll over sykdommen, opptil **maksimalt** anbefalt daglig dose på **4 kapsler**. Legen vil sjekke symptomene dine og nivået av et stoff som kalles insulinlignende vekstfaktor, omtrent hver 2. uke etter hver doseøkning, for å sjekke hvordan kroppen din responderer på den nye dosen og dermed finne den rette dosen for deg.

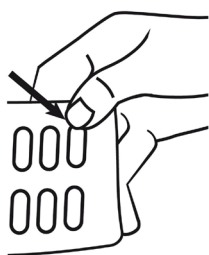
Legen vil kontrollere symptomene dine sjeldnere så snart du er satt på en regelmessig daglig dose. I løpet av disse undersøkelsene vil legen forsikre seg om at legemidlet fortsatt har god effekt for deg.

Bruksanvisning

Bruk alltid dette legemidlet slik legen har fortalt deg. Svelg kapslene hele sammen med et glass vann, minst 1 time før eller 2 timer etter inntak av mat. Det anbefales å ta Mycapssa sammen med mat hver dag (ta for eksempel Mycapssa regelmessig minst 1 time før frokost og minst 2 timer etter middag).

Hvordan man tar ut en kapsel fra blisteren:

Trykk **FORSIKTIG** øverst eller nederst på kapselen.



IKKE trykk på midten av kapselen. Det kan skade den.

Hvis en kapsel sprekker eller blir ødelagt, må du kaste den og ta ut en annen kapsel.



Dersom du tar for mye av Mycapssa

Hvis du har vært uheldig og har tatt for mye av Mycapssa, slutt å bruke legemidlet og si fra til legen din umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Mycapssa

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Du kan ta en ny dose så snart du husker det, så lenge det er minst 6 timer til du skal ta neste dose. Hvis ikke, hopp over den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Mycapssa

Du må ikke slutte å ta dette legemidlet før du har snakket med legen din. Dersom du slutter å ta Mycapssa, kan akromegalisymptomene dine komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger kan forekomme med følgende frekvenser:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- magesmerter
- diaré
- kvalme
- forhøyet blodsukkernivå
- hodepine
- forstoppelse
- luft i magen
- gallestein

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- ubehag eller oppblåst/hoven mage
- fordøyelsesbesvær
- betennelse i mageslimhinnen
- sykdom som forårsakes av sure oppstøt
- oppkast
- leddsmerter
- svakhet, fatigue (tretthet)
- hevelse i armer og/eller ben
- forhøyede leverenzzymer
- lavt blodsukkernivå
- misfarget avføring, myk avføring
- nedsatt matlyst
- langsomme hjerteslag
- pustevansker

- fettholdig avføring
- akutt betennelse i galleblæren
- fortykket galle
- økt blodnivå av bilirubin, et avfallsstoff som kommer fra nedbrytningen av røde blodceller.
- kløe, utslett
- hårtap
- problemer med skjoldbruskkjertelen

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i unormale utposninger i tykktarmens vegg
- betennelse i slimhinnene i magen og tarmene
- herpes (sår) i slimhinnen i munnen
- ikke-aggressiv leversvulst
- redusert antall hvite blodceller
- nedsatt appetitt
- diabetes mellitus
- dehydrering
- forhøyet nivå av fettstoffer (triglycider) i blodet
- rastløshet
- angst
- depresjon, desorientering, humørforandringer, humørsvingninger
- hørselshallusinasjoner, synshallusinasjoner
- søvnproblemer
- smerte, nummenhet og prikking i håndleddet eller hånden
- oppmerksomhetsforstyrrelser
- smaksforstyrrelser
- svekket hukommelse
- unormal følelse, som f.eks. redusert følelse ved berøring, brennende, stikkende, prikkende følelse, og kløe
- følelse av å skulle besvime
- hodepine på grunn av tette bihuler
- døsighet
- skjelving
- økt tåreflom
- uregelmessige hjerteslag, raske hjerteslag
- plutselig rødhet i huden og en følelse av å være veldig varm
- lavt blodtrykk
- sykdom i slimhinnen i nesen, halsirritasjon
- akutt betennelse i bukspyttkjerten
- endrede avføringsvaner
- munntørhet
- avføringsinkontinens, økt avføringsvolum
- hyppig avføring
- mage- og tarmsykdom, som f.eks. motilitetsforstyrrelse
- blødende hemoroider
- smerter ved svelging
- en lidelse kalt akalasi, som kan føre til at lukkemuskelen nederst i spiserøret forblir lukket, noe som gjør det vanskelig å svelge
- forstørrelse av spyttkjertler
- følelse av ufullstendig tømming av tarmen
- gallegangsobstruksjon
- gulfarging av huden, indre organer og/eller det hvite i øynene
- smerter etter kirurgisk fjerning av galleblæren, kalt post-kolecystektomisyndrom.
- gallekolikk, galleblæresykdom
- fettlever
- allergisk hudutslett
- økt svetting

- økt hårvekst på kroppen
- smerter, f.eks. rygg smerter, beinsmerter, flankesmerter, lyskesmerter
- leddhevelse
- muskelspasmer
- ubehag eller smerte i muskler og skjelett
- smerter i armer og ben
- hevelse i bløtvev
- føle seg unormal eller dårlig
- følelse av endret kroppstemperatur
- ømhet
- tørste
- bilyd i hjertet
- økt eller redusert vekt
- forhøyet nivå i blodet av:
 - kreatinfosfokinase
 - kreatinin
 - laktatdehydrogenase
 - urea
 - insulinlignende vekstfaktor
 - lipase
 - tyroksin

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- hjertesykdom
- forhøyet nivå av veksthormon i blodet
- redusert blodplattetall, som kan føre til blåmerker eller blødninger
- alvorlige allergiske reaksjoner eller andre allergiske reaksjoner
- unormal hjerterytme
- leverbetennelse
- redusert galleflyt
- gulsott
- elveblest

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mycapssa

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Mycapssa kan oppbevares utenfor kjøleskap i opptil 1 måned og skal da oppbevares ved høyst 25 °C. Etter dette må legemidlet kasseres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mycapssa

- Virkestoff er oktreotid. Én kapsel inneholder oktreotidacetat tilsvarende 20 mg oktreotid.
- Andre innholdsstoffer er povidon, natriumkaprylat, magnesiumklorid, polysorbat 80, glyserolmonokaprylat, glyseroltrikaprylat, gelatin, titandioksid (E171), metakrylsyre-etylakrylat-kopolymer (1:1), talkum, trietylcitrat, silika, vannfri og kolloidal, natriumhydrogenkarbonat og natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2 "Mycapssa inneholder natrium").

Hvordan Mycapssa ser ut og innholdet i pakningen

Mycapssa er hvite, harde enterokapsler (enterokapsel). Kapslene er pakket i blistere av plast/aluminium og leveres i en eske.

Pakningsstørrelse: 28 harde enterokapsler

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irland

Tilvirker

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>