

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mycapssa 20 mg cápsulas gastrorresistentes

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula gastrorresistente contém acetato de octreotida equivalente a 20 mg de octreotida.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula gastrorresistente (cápsula dura gastrorresistente)

Cápsulas duras de gelatina de cor branca, revestimento entérico, de tamanho 0

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Mycapssa é indicado para tratamento de manutenção em doentes adultos com acromegalia, que responderam e toleraram tratamento com análogos da somatostatina.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

O tratamento pode ser iniciado a qualquer momento após a última injeção de análogos da somatostatina e antes da injeção seguinte ser administrada. O análogo da somatostatina injetável deverá ser descontinuado. O tratamento deve ser iniciado a 40 mg por dia, administrados como 20 mg duas vezes por dia. Durante a titulação da dose, os níveis de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) e os sinais e sintomas do doente devem ser monitorizados a cada 2 semanas ou de acordo com o parecer do médico, com base nos quais devem ser considerados os ajustes da dose. A dose deve ser aumentada em incrementos de 20 mg diários para obter um controlo adequado.

As doses de 60 mg por dia devem ser administradas como 40 mg de manhã e 20 mg à noite. As doses de 80 mg por dia devem ser administradas como 40 mg de manhã e 40 mg à noite.

A dose máxima recomendada é de 80 mg por dia.

Para os doentes que recebem uma dose estável de Mycapssa, a monitorização do IGF-1 e a avaliação dos sintomas devem ser feitas periodicamente, de acordo com o critério do médico.

A descontinuação de Mycapssa e a alteração de doentes para outro análogo da somatostatina devem ser consideradas se os níveis de IGF-1 não forem mantidos após o tratamento com a dose máxima recomendada de 80 mg por dia ou se o doente não conseguir tolerar o tratamento com Mycapssa.

#### *Falha na toma da dose*

Caso se esqueça de tomar de uma dose de Mycapssa, a dose deve ser tomada o mais depressa possível e, pelo menos, 6 horas antes da dose seguinte agendada, caso contrário, a dose em falta não deve ser tomada.

## *Populações especiais*

### Idosos

Não existem evidências de tolerância reduzida ou requisitos de dose alterados em doentes idosos tratados com octreotida.

### Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com Child Pugh A ou B. Os doentes com Child Pugh C não foram estudados; recomenda-se uma monitorização cuidada destes doentes quando se inicia o tratamento com Mycapssa.

Em doentes com cirrose hepática, a semivida do medicamento pode ser aumentada, necessitando de ajuste da dose de manutenção.

### Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave.

Existe um aumento significativo na exposição a octreotida em doentes com doença renal terminal (DRT). Os doentes com DRT devem começar por tomar Mycapssa 20 mg por dia. A dose de manutenção deve ser ajustada com base nos níveis de IGF-1, nos sinais e sintomas do doente e na tolerabilidade.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Mycapssa em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de Mycapssa devem ser tomadas inteiras com um copo de água, pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após a ingestão de qualquer alimento. Para minimizar a variabilidade em cada doente individual, recomenda-se que a ingestão de rotina de cápsulas de Mycapssa seja feita todos os dias em relação às refeições (por exemplo, Mycapssa deve ser normalmente tomado pelo menos 1 hora antes do pequeno-almoço e pelo menos 2 horas depois do jantar) (consulte a secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes apresentados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Geral

Como os tumores hipofisários secretores de hormona do crescimento (HC) podem, por vezes, expandir-se, causando complicações graves (por ex., defeitos do campo visual), é essencial que todos os doentes sejam cuidadosamente monitorizados. Se aparecerem sinais de expansão tumoral, podem ser recomendados procedimentos alternativos.

Os benefícios terapêuticos de uma redução dos níveis de HC e a normalização da concentração de IGF-1 em doentes com acromegalia do sexo feminino poderão restaurar a fertilidade. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar uma contraceção adequada, se necessário, durante o tratamento com octreotida (ver secção 4.6).

A função da tiroide deve ser monitorizada em doentes que recebem tratamento prolongado com octreotida.

A função hepática deve ser monitorizada durante a terapia com octreotida.

#### Eventos cardiovasculares relacionados

Foram notificados casos de bradicardia e arritmia nodal (ver secção 4.8). Poderá ser necessário ajustar a dose de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes para controlar o equilíbrio de líquidos e eletrólitos (ver secção 4.5).

#### Vesícula e eventos relacionados

Foi notificada colelitíase durante o tratamento com octreotida e pode estar associada a colecistite (ver secção 4.8). Além disso, foram notificados casos de colangite como uma complicação de colelitíase em doentes sujeitos a injeções de octreotida no contexto pós-introdução no mercado.

Recomenda-se o exame ultrassom da vesícula biliar em intervalos de cerca de 6 a 12 meses durante a terapia com Mycapssa.

#### Metabolismo da glicose

Devido à sua ação inibitória na HC, glucagon e insulina, a octreotida pode afetar a regulação da glicose. A tolerância à glicose pós-prandial pode ser comprometida. Conforme notificado em doentes tratados com octreotida por via subcutânea, em alguns casos, o estado de hiperglicemia persistente pode ser induzido como um resultado de administração crónica. Também foi referida hipoglicemia.

As necessidades de insulina de doentes com terapia de diabetes mellitus de tipo I podem ser reduzidas pela administração de octreotida. Em não diabéticos e diabéticos de tipo II com reservas de insulina parcialmente intactas, a administração de octreotida pode resultar em aumentos pós-prandiais na glicemia. Por isso, recomenda-se a monitorização da tolerância à glicose e ao tratamento com antidiabéticos.

#### Nutrição

A octreotida pode alterar a absorção de gorduras alimentares em alguns doentes.

Foram observados níveis de vitamina B12 despressurizados e testes de Schilling anormais em alguns doentes a receberem terapia com octreotida. Recomenda-se a monitorização dos níveis de vitamina B12 durante a terapia com Mycapssa em doentes com um historial de privação de vitamina B12.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, essencialmente «isento de sódio».

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos de outros medicamentos com Mycapssa

Verificou-se que a administração concomitante de Mycapssa com o esomeprazol diminui a biodisponibilidade de Mycapssa. Medicamentos que alteram o pH do trato gastrointestinal superior (por ex., outros inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H2 e antiácidos) podem alterar a absorção de Mycapssa e levar a uma redução da biodisponibilidade. A administração concomitante de Mycapssa com inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos recetores H2 ou antagonistas podem necessitar de doses aumentadas de Mycapssa.

A administração concomitante de Mycapssa com metoclopramida reduziu a  $C_{\text{máx}}$  e AUC de octreotida a uma média de aproximadamente 5% e 11%, respetivamente. Mycapssa deve ser titulado conforme indicado para efeitos clínicos/bioquímicos.

A administração concomitante de Mycapssa com loperamida reduziu a  $C_{\text{máx}}$  e AUC de octreotida numa média de aproximadamente 9% e 3%, respetivamente. Mycapssa deve ser titulado conforme indicado para efeitos clínicos/bioquímicos.

### Efeitos de Mycapssa com outros medicamentos

Estão envolvidos múltiplos mecanismos, tais como a inibição das enzimas do citocromo P450, devido à supressão da hormona do crescimento, esvaziamento gástrico lentificado ou possivelmente aumento da permeabilidade em alguns casos, o que pode resultar em interações medicamentosas. Por conseguinte, as interações medicamentosas podem variar entre medicamentos. Consequentemente, outros medicamentos que tenham um índice terapêutico estreito devem, por isso, ser utilizados com prudência e as doses devem ser ajustadas conforme necessário.

Num estudo clínico, foi demonstrado que os excipientes do intensificador de permeabilidade transitória (transient permeability enhancer, TPE®) na formulação aumentam a absorção intestinal de octreotida através de transporte paracelular, usando o teste de relação de lactulose/manitol (ver secção 5.1). Não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos que sejam transportados através da via paracelular (por ex., alendronato ou desmopressina).

Poderá ser necessário ajustar a dose de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou agentes para controlar o equilíbrio de líquidos e eletrólitos quando o Mycapssa é administrado concomitantemente (ver secção 4.44).

A administração concomitante de hidroclorotiazida (HCTZ) e Mycapssa resultou numa diminuição de 9% na  $C_{\text{máx}}$  e numa diminuição de 19% na  $AUC_{(0-5)}$  de HCTZ. Pode ser necessário ajustar a dose de HCTZ.

Podem ser necessários ajustes da dose de insulina e medicamentos antidiabéticos quando se administra concomitantemente Mycapssa (ver secção 4.4).

A administração concomitante de metformina e Mycapssa não resultou em alterações significativas na exposição inicial a metformina.

Verificou-se que o octreotida reduz a absorção intestinal de ciclosporina (diminuição de 71% na  $C_{\text{máx}}$  e diminuição de 63% na  $AUC_{(\text{inf})}$ ). Pode ser necessário ajustar a dose de ciclosporina.

Verificou-se que as injeções de octreotida adiam a absorção intestinal de cimetidina. Pode ser necessário ajustar a dose de cimetidina.

A administração concomitante de injeções de octreotida e bromocriptina aumenta a biodisponibilidade da bromocriptina. Podem ser necessários ajustes da dose de bromocriptina.

A administração concomitante de lisinopril e Mycapssa aumenta a biodisponibilidade do lisinopril (aumento de 50% no  $C_{\text{máx}}$  e aumento de 40% na  $AUC_{(0-12)}$ ). Pode ser necessário ajustar a dose de lisinopril quando o Mycapssa é administrado concomitantemente.

Verificou-se que a administração concomitante de digoxina e Mycapssa diminui a taxa de absorção de digoxina.

A administração concomitante de levonorgestrel e Mycapssa diminui a biodisponibilidade do levonorgestrel (diminuição de 38% na  $C_{\text{máx}}$  e 24% na  $AUC_{(0-5)}$ ), o que pode diminuir a eficácia de contraceptivos orais contendo progestogénios (ver secção 4.6).

A administração concomitante de varfarina e Mycapssa não resultou em alterações significativas na exposição precoce a varfarina.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar uma contraceção adequada, se necessário, durante o tratamento com octreotida (ver secção 4.4).

A administração concomitante de Mycapssa com levonorgestrel diminui a biodisponibilidade do levonorgestrel (ver secção 4.5). A biodisponibilidade diminuída pode, potencialmente, diminuir a eficácia dos contraceptivos orais que contêm progestogénio. As mulheres devem ser aconselhadas a utilizar um método não-hormonal alternativo de contraceção ou um método substituto na utilização de Mycapssa com contraceptivos orais.

### Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 resultados de gravidez) sobre a utilização de octreotida em mulheres grávidas e, em aproximadamente um terço dos casos, os resultados da gravidez são desconhecidos. A maioria das notificações foi recebida após a utilização pós-comercialização de octreotida e mais de 50% das gestações expostas foram notificadas em doentes com acromegalia. A maioria das mulheres esteve exposta a octreotida durante o primeiro trimestre de gestação com doses que variam entre 100 e 1200 microgramas/dia de octreotida subcutânea ou 10-40 mg/mês de octreotida de libertação de ação prolongada. Foram relatadas anomalias congénitas em cerca de 4% dos casos de gravidez, para os quais o resultado é conhecido. Não se suspeita de relação causal com a octreotida nestes casos.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Mycapssa durante a gravidez (ver secção 4.4).

### Amamentação

Desconhece-se se a octreotida é excretada no leite materno humano. Estudos em animais mostraram excreção de octreotida no leite materno. O risco para recém-nascidos não pode ser excluído. Mycapssa não deve ser utilizado durante a amamentação.

### Fertilidade

Não se sabe se a octreotida tem efeito na fertilidade humana. Em fêmeas tratadas durante a gravidez e amamentação, verificou-se uma descida tardia dos testículos nas crias macho. No entanto, a octreotida não prejudicou a fertilidade nos ratos do sexo masculino e feminino em doses de até 1 mg/kg de peso corporal por dia (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Mycapssa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou ao utilizar máquinas se sentirem tonturas, astenia/fadiga ou dores de cabeça durante o tratamento com Mycapssa.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas durante o tratamento com Mycapssa são, na maioria das vezes, distúrbios gastrointestinais ligeiros a moderados, com dor abdominal, diarreia e náuseas

notificadas com maior frequência. Sabe-se que a frequência geral das reações adversas gastrointestinais diminui com o decorrer do tempo com o tratamento continuado.

#### Tabela de resumo das reações adversas

As reações adversas a medicamentos (RAM) indicadas abaixo foram recolhidas a partir de estudos clínicos e experiência de segurança pós-comercialização com octreotida.

As reações adversas a medicamentos são listadas pela Classe de órgãos do sistema de acordo com a seguinte classificação: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Lista em tabela de relações adversas**

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Experiência de segurança pós-introdução no mercado (frequência desconhecida)</b>
Infeções e infestações			Diverticulite, gastroenterite, gastroenterite viral, herpes oral	
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Hemangioma no fígado	
Doenças do sangue e do sistema linfático			Leucopenia	Trombocitopenia*
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia*, reações alérgicas/de hipersensibilidade*
Doenças endócrinas		Hipotireoidismo*, distúrbios da tiroide (por ex. diminuição da hormona tiroide, redução da T4 total e diminuição da T4 livre)*		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia**	Hipoglicemia*, anomalia da glicemia em jejum**, Anorexia*	Diminuição no apetite, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, desidratação*	

<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Experiência de segurança pós-introdução no mercado (frequência desconhecida)</b>
Perturbações do foro psiquiátrico			Agitação, ansiedade, depressão, desorientação, alucinação auditiva, alucinação visual, insónia, alterações de humor, alterações de humor	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia**	Tonturas	Sensação de ardor, síndrome do túnel cárpico, perturbação da atenção, disgeusia, hipoanestesia, deficiência de memória, parestesia, presíncope, dor de cabeça sinusal, sonolência, tremores	
Afeções oculares			Aumento na lacrimação	
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens	
Cardiopatias		Bradycardia**	Arritmia nodal, taquicardia*	Cardiopatias, arritmias*
Vasculopatias			Rubor, hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia*	Distúrbio nasal da mucosa, irritação da garganta	
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, náuseas, obstipação**, flatulência**	Dispepsia, vômitos, inchaço abdominal*, esteatorreia*, fezes macias**, fezes descoloradas*, desconforto abdominal, distensão abdominal, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico	Pancreatite aguda, alteração do hábito intestinal, boca seca, incontinência fecal, aumento do volume fecal, movimentos intestinais frequentes, perturbações gastrointestinais, distúrbio da motilidade gastrointestinal, hemorragia hemorroidal, odinofagia, acalásia esofágica, alargamento da glândula parotidal, tenesmo retal	



<b>Classe de sistema de órgãos</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Experiência de segurança pós-introdução no mercado (frequência desconhecida)</b>
Afeções hepatobiliares	Colelitíase**	Colecistite**, lama biliar*, hiperbilirrubinemia*	Obstrução do ducto biliar, icterícia, síndrome pós-colectomia, cólica biliar, distúrbio da vesícula biliar, estenose hepática	Hepatite aguda sem colestase*, hepatite colestática*, colestase*, icterícia colestática*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido**, erupção cutânea**, alopecia*	Dermatite alérgica, hiperhidrose, hipertricose	Urticária*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	Dores nas costas, dores nos ossos, dor nos flancos, dor na virilha, inchaço das articulações, espasmos musculares, desconforto musculoesquelético, dor musculoesquelética, mialgia, dor na extremidade, inchaço dos tecidos moles	
Perturbações gerais e alterações no local de administração <sup>1</sup>		Astenia, fadiga, inchaço periférico	Sensação anormal, sensação de mudança de temperatura corporal, mal-estar, dor, sensibilidade, sede	
Investigações		Testes da função hepática elevados <sup>2</sup>	Aumento da fosfoquinase da creatina sanguínea, aumento da creatinina sanguínea, aumento da desidrogenase láctica, aumento da ureia sanguínea, sopro cardíaco, frequência cardíaca irregular, aumento do fator de crescimento semelhante à insulina, aumento da lipase, aumento de tiroxina, aumento de peso, aumento de peso	Aumento da hormona do crescimento no sangue

\* Estas reações adversas não foram observadas com Mycapssa. As suas frequências foram estabelecidas com base nos dados do octreotida injetável

\*\* Reações adversas muito frequentes ou frequentes notificadas com mais frequência para octreotida injetável versus Mycapssa

<sup>1</sup> As reações do local de injeção foram notificadas como RAM muito frequentes para octreotida injetável. Como Mycapssa se destina apenas à administração oral, esta RAM não está incluída na tabela

<sup>2</sup> Para octreotida injetável, foram notificados níveis elevados de transaminase como RAM frequente, e foram notificados níveis aumentados de fosfatase alcalina e níveis de gama glutamil transferase pós-introdução no mercado (frequência não conhecida)

## Descrição de reações adversas selecionadas

### *Vesícula e reações relacionadas*

Demonstrou-se que os análogos da somatostatina inibem a contratilidade da vesícula biliar e diminuem a secreção biliar, o que pode levar a anomalias da vesícula biliar ou a lama. Se ocorrerem pedras vesiculares, estas são geralmente assintomáticas; as pedras sintomáticas devem ser tratadas por terapia de dissolução com ácidos biliares ou por cirurgia.

### *Cardiopatias*

A bradicardia é uma reação adversa com análogos da somatostatina. As alterações de ECG observadas com octreotida incluem prolongamento de QT, mudanças de eixo, repolarização precoce, baixa tensão, transição de R/S, progressão da onda R precoce e alterações da onda ST-T não específicas. A relação destes eventos com a octreotida não está estabelecida porque muitos destes doentes têm doenças cardíacas subjacentes (ver secção 4.4).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## **4.9 Sobredosagem**

Foi notificado um número limitado de sobredosagens acidentais de injeções de octreotida em adultos e crianças. Em adultos, as doses variaram de 2400 a 6000 microgramas/dia administrados por perfusão contínua (100 a 250 microgramas/hora) ou subcutaneamente (1500 microgramas três vezes por dia). Os acontecimentos adversos notificados foram arritmia, hipotensão, paragem cardíaca, hipoxia cerebral, pancreatite, estenose hepática, diarreia, fraqueza, letargia, perda de peso, hepatomegalia e acidose láctea.

Em crianças, as doses variaram de 50-3000 microgramas/dia administrados por perfusão contínua (2,1-500 microgramas/hora) ou subcutaneamente (50-100 microgramas). O único acontecimento adverso notificado foi a hiperglicemia ligeira.

Não foram notificados acontecimentos adversos inesperados em doentes com cancro que recebam octreotida por via subcutânea em doses de 3000 a 30 000 microgramas/dia em doses divididas.

O tratamento de sobredosagem é sintomático.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e seus análogos, somatostatina e análogos, código ATC: H01CB02

#### Mecanismo de ação

A octreotida é um derivado sintético octapéptido da somatostatina de ocorrência natural com efeitos farmacológicos semelhantes, mas com uma duração de ação consideravelmente prolongada. Impede o aumento patológico da secreção da HC e de péptidos e serotonina produzidos no sistema endócrino gastroenteropancreático (GEP).

Em animais, a octreotida é um inibidor mais potente de libertação de HC, glucagon e insulina do que a somatostatina, com uma maior seletividade para a supressão de HC e glucagon.

Em indivíduos saudáveis, a octreotida demonstrou inibir:

- liberação de HC estimulada por hipoglicemia induzida por arginina, exercício e insulina,
- liberação pós-prandial de insulina, glucagon, gastrina, outros péptidos do sistema endócrino GEP e liberação de insulina e glucagon estimulada por arginina,
- hormona libertadora de tirotropina (TRH) - liberação estimulada da hormona tiroide estimulante (TSH).

Ao contrário da somatostatina, a octreotida inibe a secreção de HC preferencialmente sobre insulina e a sua administração não é seguida pela regressão da hipersecreção das hormonas (ou seja, HC em doentes com acromegalia).

### Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo de dose única realizado em voluntários saudáveis, foi observada a inibição de HC em todos os indivíduos que receberam Mycapssa, em comparação com os seus níveis de HC antes de Mycapssa.

Num estudo desenhado para avaliar a duração do aumento da permeabilidade intestinal induzida por Mycapssa, observou-se um aumento da permeabilidade paracelular 2 horas após a administração de Mycapssa e regressou à linha de base por 5,5 horas após a administração de Mycapssa. A permeabilidade induzida por Mycapssa é completamente reversível dentro deste período de tempo.

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de Mycapssa em doentes com acromegalia foram estabelecidas em estudos clínicos de 3 fases: um estudo aleatorizado, aberto, controlado por substância ativa de 9 meses, precedido de uma fase de introdução de 6 meses (OOC-ACM-302); um estudo de 9 meses, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (OC-ACM-303); e um estudo de 7 meses, aberto, controlado pela linha de base (CH-ACM-01). Todos os 3 estudos foram estudos de troca em doentes com acromegalia que responderam ao tratamento com análogos da somatostatina injetáveis. Os 3 estudos incluíram fases opcionais de extensão de regime aberto. Em todos os 3 estudos, a dose inicial de Mycapssa foi de 40 mg (20 mg de manhã e 20 mg à noite). Foi permitido o aumento da dose de Mycapssa durante a titulação da dose para 60 mg (40 mg de manhã e 20 mg à noite) e para uma dose máxima de 80 mg por dia (40 mg de manhã e 40 mg à noite) até os doentes serem considerados adequadamente controlados com base nos resultados bioquímicos e/ou parecer clínico. Os doentes mantiveram então a dose-alvo até ao fim do tratamento.

#### *Estudo OOC-ACM-302*

No estudo controlado por substância ativa (OOC-ACM-302), 146 doentes iniciaram o tratamento de rodagem de Mycapssa dentro do intervalo de dosagem de rotina da sua última injeção de análogo de somatostatina. A linha de base média de IGF-1 foi 0,9 vezes o limite superior do normal (LSN). 116 doentes (79,5%) concluíram a fase de introdução de 6 meses; 30 doentes (20,5%) interromperam o tratamento. Os motivos mais frequentes para a descontinuação durante a fase de introdução foram a falha do tratamento (5,5%) e os acontecimentos adversos (9,6%; principalmente eventos gastrointestinais ligeiros a moderados).

Dos 146 doentes incluídos, 92 doentes (63,0%) concluíram a fase de introdução e foram controlados bioquimicamente (definidos como IGF-1  $\leq$  1,3 vezes o LSN e HC  $<$  2,5 ng/ml). Estes doentes foram aleatorizados para continuar o tratamento com Mycapssa ou reverter para o tratamento anterior com análogos da somatostatina injetáveis.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário do estudo OOC-ACM-302 foi a proporção de doentes que foram controlados bioquimicamente ao longo da fase de 9 meses de tratamento aleatorizado controlado (randomised controlled treatment, RCT). Um doente foi considerado controlado bioquimicamente quando a média ponderada pelo tempo de IGF-1 de todas as avaliações de IGF-1 durante a fase de RCT é de  $<$  1,3 vezes ULN.

90,9% dos doentes tratados com Mycapssa versus 100% dos doentes tratados com análogos de somatostatina injetáveis foram controlados bioquimicamente ao longo da fase de RCT. O parâmetro primário cumpriu o critério de não inferioridade pré-especificado de -20% (consulte a Tabela 2).

**Tabela 2: Resultados dos parâmetros primários do estudo OOC-ACM-302**

	<b>Mycapssa (N = 55)</b>	<b>Análogos das somatostatinas injetáveis (N = 37)</b>
<b>Análise primária</b>		
Controlado bioquimicamente <sup>1</sup> , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Diferença entre proporções ajustadas <sup>2</sup>	-9,1	
IC de 95%	(-19,9, 0,5)	

<sup>1</sup> Definido como média ponderada pelo tempo IGF-1 de todas as avaliações IGF-1 durante a fase de RCT < 1,3 vezes LSN

<sup>2</sup> A diferença ajustada e o IC foram obtidos usando o método de M&N estratificado  
IC = intervalo de confiança; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina 1; M&N = Miettinen & Nurminen; RCT = tratamento aleatorizado controlado; LSN = limite superior do normal

A Tabela 3 inclui dados sobre os sintomas de acromegalia ativa notificados durante as fases de introdução e RCT do estudo OOC-ACM-302.

**Tabela 3: Proporção de doentes com sintomas de acromegalia ativa em doentes que se inscreveram na fase de tratamento aleatorizado controlado do estudo OOC-ACM-302**

	<b>Fase de inclusão</b>		<b>Fase de RCT</b>	
	Análogos da somatostatina injetável da linha de base % (N = 92)	Final da introdução Mycapssa % (N = 92)	Final de RCT Análogos das somatostatinas injetáveis % (N = 37)	Final de RCT Mycapssa % (N = 55)
Sintoma				
Dores nas articulações	71	62	70	60
Inchaço das extremidades	47	33	41	42
Transpiração	50	42	54	38
Fadiga	75	64	65	64
Cefaleia	50	48	43	53

RCT = tratamento aleatorizado controlado

#### *Estudo OOC-ACM-303*

O estudo controlado por placebo OOC-ACM-303 incluiu 56 doentes. O IGF-1 média basal foi 0,8 vezes o LSN. O parâmetro de avaliação de eficácia primário final consistiu na proporção ajustada à dose de somatostatina dos doentes que mantiveram a sua resposta bioquímica, definida de forma semelhante aos critérios de inclusão, como um nível de IGF-1 inferior ou igual ao LSN no final dos 9 meses de tratamento. 58,2% dos doentes tratados com Mycapssa versus 19,4% dos doentes tratados com placebo mantiveram a sua resposta bioquímica (p = 0,0079; consulte a Tabela 4).

**Tabela 4: Resultados dos parâmetros primários do estudo OOC-ACM-303**

	<b>Mycapssa</b> (N = 28)	<b>Placebo</b> (N = 28)
Resposta bioquímica mantida <sup>1</sup> , proporções ajustadas <sup>2</sup>	58,16	19,42
Diferença entre proporções ajustadas <sup>2</sup>	38,74	
IC de 95%	(10,68, 59,90)	
valor de p	0,0079	

<sup>1</sup> Definido como IGF-1 médio  $\leq 1 \times$  LSN após 9 meses de tratamento. A descontinuação precoce foi considerada não resposta.

<sup>2</sup> Ajustado para grupo de tratamento, dose de SRL de base e nível IGF-1 de base  
IC = intervalo de confiança; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina 1; SRL = ligante recetor de somatostatina; LSN = limite superior do normal

#### *Estudo CH-ACM-01*

O estudo controlado pela linha de base CH-ACM-01 incluiu 151 doentes. O IGF-1 médio basal foi 0,9 vezes o LSN. O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a proporção de respondentes no final da fase de tratamento principal de 7 meses. A resposta foi definida de forma semelhante aos critérios de inclusão, uma vez que os níveis de IGF-1 inferiores a 1,3 vezes o LSN e os níveis de HC inferiores a 2,5 ng/ml. Em geral, 64,9% dos doentes foram respondedores no final da fase de tratamento principal (consulte o Tabela 5).

**Tabela 5: Resultados dos parâmetros primários do estudo CH-ACM-01**

	<b>Mycapssa</b> (N = 151)
Respondedores <sup>1</sup> , n (%)	98 (64,9)
IC de 95% exato para % <sup>2</sup>	(58,4, 74,2)

<sup>1</sup> Definido como IGF-1  $< 1,3$  vezes o LSN (ajustado para idade e sexo) e HC integrada de 2 horas  $< 2,5$  ng/ml após 7 meses de tratamento (análise LOCF)

<sup>2</sup> Obtido através do método Clopper-Pearson (Exato)

CI = intervalo de confiança; HC = hormona do crescimento; IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina 1; LOCF = última observação realizada; LSN = limite superior do normal

As pontuações dos sintomas individuais para o inchaço das extremidades e dor articular demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa no final do período de tratamento principal, enquanto tratados com Mycapssa, em comparação com a linha de base, enquanto tratados com análogos da somatostatina injetáveis ( $p = 0,0165$  e  $p = 0,0382$ , respetivamente).

#### População pediátrica

Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A octreotida administrada por via oral é absorvida nos intestinos através da via paracelular. Os excipientes do intensificador de permeabilidade transitória (transient permeability enhancer, TPE®) na formulação agilizam a absorção de octreotida. Num estudo clínico, demonstrou-se que os excipientes de TPE aumentam a absorção intestinal através da via paracelular, usando o teste de relação de lactulose/manitol (ver secção 4.5). O aumento da permeabilidade foi demonstrado ser transitório e reversível (ver secção 5.1).

Em indivíduos saudáveis, a exposição sistémica, conforme medida pela AUC, de uma dose única oral de Mycapssa (20 mg de acetato de octreotida) foi de 95% a 100% da dose única de acetato de octreotida subcutâneo (0,1 mg de acetato de octreotida), demonstrando uma exposição comparável. Os níveis máximos de octreotida ( $C_{\text{máx}}$ ) foram 22%-33% inferiores após a administração oral, em comparação com a via subcutânea. O tempo de absorção foi mais longo após a administração oral do que após a administração subcutânea; as concentrações máximas foram atingidas a uma mediana de 1,67-2,5 horas após a administração oral e após 0,5 horas após administração subcutânea.

Após administração de dose única de Mycapssa, a exposição sistémica de octreotida em indivíduos saudáveis aumentou a dose-proporcionalmente para doses entre 3 e 40 mg. Em doentes com acromegalia, houve um aumento relacionado com a dose nas concentrações médias de octreotida no plasma após administração crónica de Mycapssa 40 mg (20 mg duas vezes por dia), 60 mg (40 mg de manhã/20 mg de noite) e 80 mg (40 mg duas vezes por dia).

#### *Efeito da comida na absorção oral*

Em estudos com voluntário saudáveis, a administração de Mycapssa 20 mg com alimentos conduziu a uma diminuição aproximada de 90% na extensão da absorção. Refeições com elevado teor de gordura em tamanho normal fornecidas 1 hora antes ou 2 horas após a dose reduziram significativamente a absorção de Mycapssa (ver secção 4.2).

Em todos os estudos de fase 3, as cápsulas de Mycapssa foram tomadas pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após a ingestão de qualquer alimento.

#### Distribuição

Após a injeção subcutânea, o volume de distribuição é de 0,27 l/kg e a depuração corporal total é de 160 ml/min. A ligação da proteína plasmática é de 65%. A quantidade de octreotida ligada a células sanguíneas é insignificante.

#### Eliminação

A semivida de eliminação após administração subcutânea é de 100 minutos. A maioria do peptídeo é eliminada através das fezes, enquanto aproximadamente 32% são excretados inalterados para a urina.

A semivida após administração oral única de Mycapssa foi semelhante à via subcutânea (2,66 horas e 2,27 horas respetivamente).

Em doentes com acromegalia, a eliminação após a administração de doses crónicas foi ligeiramente mais lenta do que a observada em voluntários saudáveis, com valores médios aparentes de semivida num estado estável que varia entre 3,2-4,5 horas em doses (20 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg). A eliminação fica concluída aproximadamente 48 horas após a última dose em doentes que tenham atingido níveis de plasma em estado estacionário.

#### Populações de doentes especiais

##### *Doentes com compromisso renal*

A exposição em indivíduos com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) não foi substancialmente diferente da dos controlos saudáveis correspondentes. Os indivíduos com doença renal terminal (DRT) que necessitam de diálise apresentaram concentrações plasmáticas médias mais elevadas do que os doentes com compromisso renal grave com valores médios mais elevados para a concentração plasmática máxima, exposição (AUC) e semivida, consistentes com um efeito de compromisso renal na exposição a octreotida (ver secção 4.2).

##### *Doentes com perturbações hepáticas*

A capacidade de eliminação pode ser reduzida em doentes com cirrose hepática, mas não em doentes com esteatose hepática.

A farmacocinética do octreotida após administração de 10 mg ou 20 mg de Mycapssa em indivíduos com cirrose estável e hipertensão portal (Child Pugh A ou B) foi comparável à farmacocinética em voluntários saudáveis (ver secção 4.2). Não é necessário ajustamento da dose em doentes com Child Pugh A ou B.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A toxicologia de dose aguda e repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e estudos toxicológicos reprodutivos de acetato de octreotida em animais não revelaram preocupações de segurança específicas para os humanos.

Os estudos de reprodução de acetato de octreotida em animais não revelaram sinais de efeitos teratogénicos, embrião/fetais ou outros efeitos de reprodução devido a octreotida em doses parentais de até 1 mg/kg/dia. Algum atraso do crescimento fisiológico foi observado na explosão de ratos, o que era transitório e atribuível à inibição de HC devido a atividade farmacodinâmica excessiva (ver secção 4.6).

Não foram realizados estudos específicos em ratos juvenis. Nos estudos pré e pós-parto de desenvolvimento, foi observado um crescimento e maturação reduzidos na primeira geração de alimentação (F1), que resultaram na perda de octreotida durante todo o período de gravidez e aleitamento. Observou-se uma descida retardada dos testículos em crias macho F1, mas a fertilidade dos cachorros macho F1 afetados manteve-se normal. Assim, as observações acima mencionadas foram passageiras e consideradas como consequência da inibição da HC.

#### Carcinogenicidade/toxicidade crónica

Em ratos a receber acetato de octreotida em doses subcutâneas diárias até 1,25 mg/kg de peso corporal, foram observadas fibrosarcomas, predominantemente em diversos animais do sexo masculino, no local de injeção subcutânea após 52, 104 e 113/116 semanas. Os tumores locais também ocorreram nos ratos de controlo, contudo, o desenvolvimento destes tumores foi atribuído a fibroplasia desordenada, produzida por efeitos irritantes sustentados nos locais de injeção, potenciada pelo ácido láctico/veículo do manitol. Esta reação tecidual não específica parecia ser específica para ratos. Não foram observadas lesões neoplásicas quer em ratinhos que receberam injeções subcutâneas diárias de octreotida a doses de até 2 mg/kg durante 98 semanas, quer em cães tratados com doses subcutâneas diárias de octreotida durante 52 semanas, quer em macacos-cinomolgos tratados por via oral com octreotida a 20 mg/dia (como cápsulas de octreotida) durante 9 meses.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Povidona  
Caprilato de sódio  
Cloreto de magnésio  
Polissorbato 80  
Monocaprilato de glicerina  
Tricaprilato de glicerina  
Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Ácido metacrílico - copolímero de etilacrilato (1:1)  
Talco  
Citrato de trietilo  
Sílica, coloidal anidra  
Hidrogenocarbonato de sódio  
Laurilsulfato de sódio

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C). Não congelar.

Mycapssa pode ser mantido fora de um ambiente refrigerado durante até 1 mês, a uma temperatura não acima dos 25 °C, após o qual o medicamento deverá ser descartado.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de policlorotrifluoroetileno [PCTFE]/polietileno [PE]/cloreto de polivinilo [PVC]-alumínio.

Embalagem de 28 cápsulas gastroresistentes.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os doentes deverão ser instruídos a retirar suavemente as cápsulas do blister. Os doentes deverão pressionar ligeiramente na parte superior ou inferior de uma cápsula, não pressionar o meio de uma cápsula pois tal poderá danificá-la. Se uma cápsula estiver danificada ou partida, os doentes deverão ser aconselhados a eliminá-la e a retirar uma nova cápsula.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1690/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Pharbil Pharma GmbH  
Reichenberger Strasse 43  
33605 Bielefeld  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mycapssa 20 mg cápsulas gastrorresistentes  
octreotida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém acetato de octreotida equivalente a 20 mg de octreotida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

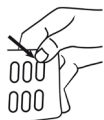
cápsulas gastrorresistentes  
28 cápsulas gastrorresistentes

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Como remover a cápsula:



Pressione CUIDADOSAMENTE na parte superior ou inferior da cápsula.



NÃO pressione o centro da cápsula.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Durante a utilização, o Mycapssa pode ser armazenado a uma temperatura não superior a 25 °C até 1 mês.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1690/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Mycapssa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mycapssa 20 mg cápsulas gastroresistentes  
octreotida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amryt Pharmaceuticals DAC

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o doente

### Mycapssa 20 mg cápsulas gastrorresistentes octreotida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, porque contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Mycapssa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Mycapssa
3. Como tomar Mycapssa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Mycapssa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Mycapssa e para que é utilizado**

Mycapssa contém a substância ativa octreotida. Octreotida é uma forma sintética de somatostatina, uma substância natural que controla a libertação da hormona do crescimento humano. A octreotida funciona da mesma forma que a somatostatina, mas a sua ação dura mais tempo, por isso não precisa de ser tomada com tanta frequência.

Mycapssa é utilizado para tratamento de manutenção em adultos com acromegalia, uma condição em que o corpo produz demasiada hormona de crescimento. É utilizado em doentes em que já se demonstrou ser benéfico tomar medicamentos como a somatostatina.

Normalmente, a hormona de crescimento regula o crescimento de tecidos, órgãos e ossos. Na acromegalia, o aumento da produção da hormona do crescimento (normalmente de um tumor não canceroso na hipófise) leva ao alargamento dos ossos e de determinados tecidos, e sintomas como cefaleia, transpiração excessiva, dormência nas mãos e nos pés, cansaço e dor nas articulações. O tratamento com Mycapssa pode ajudar a aliviar os sintomas.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Mycapssa**

##### **Não tome Mycapssa**

- se tem alergia a octreotida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Mycapssa ou durante o tratamento se tiver:

- **problemas cardíacos ou de circulação sanguínea**, uma vez que o medicamento pode afetar a frequência e a regularidade do seu batimento cardíaco.
- **problemas da vesícula biliar**. A octreotida pode causar a formação de pedras na vesícula, e o seu médico irá recomendar a realização de exames de ultrassons para esse efeito, geralmente a cada 6 a 12 meses enquanto estiver a ser tratado com este medicamento.
- **diabetes**, pois Mycapssa pode afetar o seu nível de açúcar no sangue. Podem ocorrer níveis persistentes de açúcar no sangue durante o uso prolongado. Também foram notificados níveis

baixos de açúcar no sangue. Por isso, o seu médico pode recomendar a monitorização dos níveis de açúcar no sangue e o tratamento da diabetes.

Se tiver diabetes de tipo I e estiver a ser tratado com insulina, as suas doses podem ter de ser reduzidas durante o tratamento com Mycapssa.

- alguma vez teve **falta de vitamina B12**. Se tiver um historial de falta de vitamina B12, o seu médico pode querer verificar periodicamente o seu nível de vitamina B12 durante o tratamento com Mycapssa, uma vez que este medicamento pode diminuir os níveis de vitamina B12 no sangue.

#### Monitorização durante o tratamento

Os tumores da hipófise que produzem uma hormona de crescimento excessivo e que levam à acromegalia, expandem por vezes, causando complicações graves, tais como problemas visuais. É essencial que seja monitorizado quanto ao crescimento tumoral enquanto toma Mycapssa. Se aparecerem sinais de expansão tumoral, o seu médico pode prescrever outro tratamento.

O seu médico irá verificar regularmente a sua função hepática durante o tratamento e também irá verificar a sua função da tiroide quando o tratamento com Mycapssa for prolongado.

#### **Crianças e adolescentes**

O Mycapssa não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, pois não é conhecido se é seguro ou eficaz neste grupo etário.

#### **Outros medicamentos e Mycapssa**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos, pois podem mudar a forma como o Mycapssa funciona:

- medicamentos que controlam ou reduzem o ácido do estômago
- metoclopramida: um medicamento para tratar náuseas e vômitos
- loperamida: um medicamento para tratar diarreia

Informe também o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, que podem ser o seu efeito pode ser afetado quando utilizado com Mycapssa. Se tomar estes medicamentos, o seu médico pode ter de ajustar as doses destes medicamentos:

- medicamentos chamados betabloqueadores, utilizados para tratar hipertensão arterial, doenças cardíacas ou outras doenças
- medicamentos chamados bloqueadores dos canais do cálcio, utilizados para tratar hipertensão arterial ou doenças cardíacas
- hidroclorotiazida: um medicamento para tratar a hipertensão arterial e inchaço dos tecidos causado pelo excesso de fluido
- quinidina: um medicamento para tratar o ritmo cardíaco irregular
- lisinopril: um medicamento para tratar a hipertensão arterial e outras doenças cardíacas e renais específicas
- digoxina: um medicamento para tratar a debilidade cardíaca e um batimento cardíaco irregular
- medicamentos para tratar o equilíbrio de fluidos e eletrólitos
- insulina ou outros medicamentos para tratar diabetes
- ciclosporina: um medicamento para suprimir a rejeição do transplante, tratar doenças graves da pele, inflamação grave dos olhos e das articulações
- bromocriptina: um medicamento para tratar Parkinson e outras doenças (por ex., tumores da hipófise) e para ajudar o desmame
- contraceptivos orais, como pílulas contraceptivas: um medicamento para prevenir a gravidez ou para tratar o sangramento menstrual intensivo  
Mycapssa pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais que contêm progestogénios.

### **Gravidez, amamentação fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Evite tomar Mycapssa durante a gravidez e a amamentação. Esta é uma precaução, pois existe informação limitada sobre a utilização de Mycapssa durante a gravidez e a amamentação.

As mulheres que podem engravidar devem utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento com Mycapssa. Fale sobre os métodos adequados com o seu médico, pois Mycapssa pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais que contêm progestogénios. Se estiver a utilizar estes contraceptivos, é aconselhável utilizar outros métodos não hormonais de contraceção ou adicionar um método de substituição enquanto toma Mycapssa.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Mycapssa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, evite conduzir ou utilizar máquinas se a sua capacidade de reação for reduzida devido a efeitos secundários como tonturas, fraqueza/fadiga ou dores de cabeça.

### **Mycapssa contém sódio**

Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula, ou seja, essencialmente «isento de sódio».

## **3. Como tomar Mycapssa**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial recomendada é de **1 cápsula duas vezes por dia**.

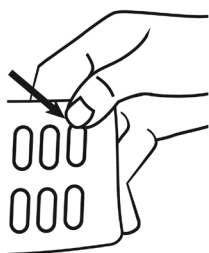
O médico aumentará gradualmente a dose em incrementos de 1 cápsula diariamente para controlar adequadamente a sua doença, até uma dose diária **máxima** recomendada de **4 cápsulas**. O seu médico irá verificar os seus sintomas e os níveis de uma substância chamada fator de crescimento semelhante à insulina a cada 2 semanas após cada aumento, para verificar como o seu corpo está a responder à nova dose e encontrar a dose certa para si.

O seu médico irá verificar os seus sintomas com menos frequência se estiver a fazer uma dose diária regular. Durante estas verificações, o seu médico certificar-se-á de que o medicamento ainda está a funcionar bem para si.

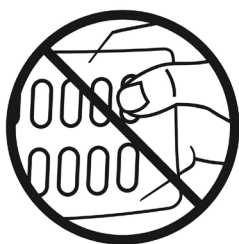
### **Modo de utilização**

Tome sempre este medicamento de acordo com as instruções do seu médico. Engula a cápsula inteira com um copo de água, pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após a ingestão de qualquer alimento. Recomenda-se ter um plano de rotina para a toma diária de Mycapssa em relação às refeições (por exemplo, tomar Mycapssa regularmente pelo menos 1 hora antes do pequeno-almoço e pelo menos 2 horas depois do jantar).

Como remover uma cápsula do blister:  
Pressione CUIDADOSAMENTE na parte superior ou inferior da cápsula.



NÃO pressione o centro da cápsula. Isso poderá danificá-la.  
Se uma cápsula estiver rachada ou partida, elimine-a (descarte-a) e retire outra cápsula.



#### **Se tomar mais Mycapssa do que deveria**

Se tomar acidentalmente mais Mycappsa do que deveria, deixe de tomar este medicamento e informe imediatamente o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Mycapssa**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Administre uma dose assim que se lembrar, desde que seja tomada pelo menos 6 horas antes da dose seguinte agendada. Caso contrário, salte a dose esquecida e tome a dose seguinte na hora habitual.

#### **Se parar de tomar Mycapssa**

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. Se parar de tomar Mycapssa, os seus sintomas de acromegalia podem voltar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem ocorrer com as seguintes frequências:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor abdominal (na barriga)
- diarreia
- náuseas
- aumento do nível de açúcar no sangue
- dores de cabeça
- obstipação
- gases
- pedra na vesícula

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tonturas
- desconforto ou inchaço do abdômen (barriga)
- indigestão
- inflamação do revestimento do estômago
- doença causada pelo refluxo dos ácidos do estômago
- vômitos
- dores nas articulações
- fraqueza, fadiga
- inchaço dos braços e/ou pernas
- aumento do nível de enzimas hepáticas
- baixo nível de açúcar no sangue
- fezes descoloradas, moles
- perda de apetite
- batimento cardíaco lento
- dificuldade em respirar
- excesso de gordura nas fezes
- inflamação aguda da vesícula biliar
- espessamento da biliar
- aumento do nível sanguíneo de bilirrubina, um resíduo resultante da degradação dos glóbulos vermelhos
- comichão, erupção cutânea
- queda de cabelo
- problemas da tireoide

**Pouco frequentes** (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação de bolsas anormais na parede do intestino grosso
- inflamação do revestimento do estômago e do intestino
- herpes (feridas) do revestimento da boca
- tumor não agressivo de vasos sanguíneos hepáticos
- número reduzido de glóbulos brancos
- diminuição do apetite
- diabetes mellitus
- desidratação
- valores elevados de gordura no sangue de triglicéridos
- inquietação
- ansiedade
- depressão, desorientação, humor alterado, oscilações de humor
- alucinação auditiva, alucinação visual
- dificuldade em dormir
- dor, dormência e formigueiro no pulso ou na mão
- perturbação na atenção
- distúrbios no paladar
- memória reduzida
- sensação anormal, como reduzida sensação de toque, ardor, picadas, formigueiro e prurido
- sensação de fraqueza
- cefaleia devido a bloqueio dos seios nasais
- sonolência
- tremores
- maior fluxo de lacrimação
- batimento cardíaco irregular, batimento cardíaco rápido
- vermelhidão súbita da pele e sensação de calor
- tensão arterial baixa
- distúrbios do revestimento interno no nariz, irritação na garganta
- inflamação aguda do pâncreas
- alteração do hábito intestinal
- boca seca

- incontinência das fezes, aumento do volume das fezes
- movimentos intestinais frequentes
- perturbações do estômago e do intestino, tais como perturbações da mobilidade
- sangramento de hemorroidas
- dor durante a ingestão
- uma perturbação chamada de acalasia, que pode fazer com que o esfíncter do esófago inferior permaneça fechado, causando dificuldade em engolir
- alargamento da glândula parótida (mandíbula)
- sensação de esvaziamento incompleto do intestino
- obstrução do ducto biliar
- amarelecimento da pele, órgãos internos e/ou brancos dos olhos
- queixas após a remoção cirúrgica da vesícula biliar denominada síndrome pós-colecistectomia
- crise da vesícula biliar, perturbação da vesícula biliar
- fígado gordo
- inflamação alérgica da pele
- aumento da transpiração
- condição de excesso de pelos no corpo
- dores, como dores nas costas, dores nos ossos, dores nos flancos, dores de virilha
- inchaço da articulação
- espasmos musculares
- desconforto ou dor muscular e esqueléticas
- dor nos braços e pernas
- inchaço dos tecidos moles
- sensação de desconforto ou indisposição
- sensação de alteração da temperatura corporal
- sensibilidade
- sede
- murmúrio no coração
- aumento ou perda de peso
- níveis de sangue aumentados de:
  - creatina fosfoquinase
  - creatinina
  - lactato desidrogenase
  - ureia
  - fator de crescimento semelhante à insulina
  - lipase
  - tiroxina

**Desconhecido** (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- perturbação cardíaca
- aumento dos níveis de hormonas de crescimento no sangue
- contagens de plaquetas baixas, levando potencialmente a hematomas ou hemorragias
- reações alérgicas graves ou outras reações alérgicas
- ritmos cardíacos anormais
- inflamação do fígado
- fluxo de bÍlis reduzido
- icterícia
- urticária

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Mycapssa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C). Não congelar.

Mycapssa pode ser mantido sem refrigeração até 1 mês, mas não pode ser armazenado acima dos 25 °C, depois do qual o medicamento deverá ser descartado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Mycapssa

- A substância ativa é octreotida. Uma cápsula contém acetato de octreotida equivalente a 20 mg de octreotida.
- Os outros ingredientes são povidona, caprilato de sódio, cloreto de magnésio, polissorbato 80, monocaprilato de gliceril, tricaprilato de glicerilo, gelatina, dióxido de titânio (E171), ácido metacrílico - copolímero de acrilato de etilo (1:1), talco, citrato trietilo, sílica, anidro coloidal, hidrogenato de sódio, laurilsulfato de sódio. (ver secção 2 “Mycapssa contém sódio”).

### Qual o aspeto de Mycapssa e conteúdo da embalagem

Mycapssa são cápsulas gastrorresistentes (cápsula gastrorresistente) São embalados em blisters de plástico/alumínio numa embalagem de cartão.

Dimensão da embalagem: 28 cápsulas gastrorresistentes

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

#### Titular de autorização de introdução no mercado

Amryt Pharmaceuticals DAC  
45 Mespil Road  
Dublin 4  
Irlanda

#### Fabricante

Pharbil Pharma GmbH  
Reichenberger Strasse 43  
33605 Bielefeld  
Alemanha

### Este folheto foi revisto pela última vez em

### Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.