

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mycapssa 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje oktreotidijev acetat v količini, ki ustreza 20 mg oktreotida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula (gastrorezistentna kapsula)

bele trde želatinaste kapsule z enterično oblogo velikosti 0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mycapssa je indicirano za vzdrževalno zdravljenje pri odraslih bolnikih z akromegalijo, ki so se odzvali na zdravljenje z analogi somatostatina in so jih dobro prenašali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje se lahko uvede kadar koli po zadnji injekciji analogov somatostatina in pred dajanjem naslednje injekcije. Injiciranje analoga somatostatina je treba ukiniti. Zdravljenje je treba uvesti v odmerku 40 mg na dan, pri čemer bolnik vzame odmerek 20 mg dvakrat na dan. Med titriranjem odmerka je treba vsaka 2 tedna ali po presoji zdravnika spremljati koncentracijo inzulinu podobnega rastnega faktorja 1 (IGF-1) ter bolnikove znake in simptome, na podlagi česar je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka. Odmerek je treba povečevati v korakih po 20 mg na dan, da se doseže ustrezno obvladovanje bolezni.

Dnevne odmerke 60 mg je treba jemati na način 40 mg zjutraj in 20 mg zvečer. Dnevne odmerke 80 mg je treba jemati na način 40 mg zjutraj in 40 mg zvečer.

Največji priporočeni odmerek je 80 mg na dan.

Pri bolnikih, ki prejemajo stalni odmerek zdravila Mycapssa, je treba po presoji zdravnika redno spremljati IGF-1 in ocenjevati simptome.

O prekinitvi zdravljenja z zdravilom Mycapssa in prehodu bolnika na drug analog somatostatina je treba razmisliti, če se koncentracija IGF-1 po zdravljenju z največjim priporočenim odmerkom 80 mg na dan ne ohrani ali če bolnik ne prenaša zdravljenja z zdravilom Mycapssa.

Izpuščen odmerek

Če je bil odmerek zdravila Mycapssa izpuščen, ga je treba vzeti čim prej in vsaj 6 ur pred naslednjim načrtovanim odmerkom, sicer se izpuščenega odmerka ne sme vzeti.

Posebna populacija

Starejše osebe

Pri starejših bolnikih, zdravljenih z oktreotidom, ni dokazov o zmanjšani toleranci ali potrebi po spreminjanju odmerkov.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter stopnje A in B po Child-Pughovi razvrstitvi prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolnikov z okvaro jeter stopnje C po Child-Pughovi razvrstitvi niso preučevali; pri teh bolnikih je ob začetku zdravljenja z zdravilom Mycapssa priporočljivo skrbno spremljanje.

Pri bolnikih s cirozo jeter se lahko razpolovna doba zdravila podaljša, zaradi česar je potrebna prilagoditev vzdrževalnega odmerka.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (end-stage renal disease – ESRD) se izpostavljenost oktreotidu pomembno poveča. Bolniki s končno ledvično odpovedjo morajo začeti jemati zdravilo Mycapssa v odmerku 20 mg na dan. Vzdrževalni odmerek je treba prilagoditi glede na koncentracijo IGF-1, bolnikove znake in simptome ter prenašanje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Mycapssa pri otrocih mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Kapsule Mycapssa je treba pogoltniti cele s kozarcem vode, in sicer vsaj 1 uro pred uživanjem kakršne koli hrane ali vsaj 2 uri po njem. Zaradi zmanjšanja variabilnosti pri posameznem bolniku je priporočljivo vsakodnevno redno jemanje kapsul Mycapssa glede na hrano (na primer zdravilo Mycapssa je treba redno jemati vsaj 1 uro pred zajtrkom in vsaj 2 uri po večerji) (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Ker se hipofizni tumorji, ki izločajo rastni hormon (GH), lahko povečajo in s tem povzročijo resne zaplete (na primer okvara vidnega polja), je pomembno, da se vse bolnike skrbno spremlja. Če odkrijemo znake povečanja tumorja, je priporočljivo uvesti druge možnosti zdravljenja.

Terapevtske koristi znižanja koncentracije GH in normalizacije koncentracije IGF-1 bi mogoče lahko povrnile plodnost bolnicam z akromegalijo. Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z oktreotidom uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo, če je potrebno (glejte poglavje 4.6).

Pri bolnikih, ki se z oktreotidom zdravijo daljši čas, je treba spremljati delovanje ščitnice.

Med zdravljenjem z oktreotidom je treba spremljati delovanje jeter.

S srcem in žiljem povezani dogodki

Poročila navajajo pojav bradikardije in nodalne aritmije (glejte poglavje 4.8). Morda bo potrebno prilagoditi odmerke zdravil, kot so antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravila za uravnavanje ravnovesja tekočin in elektrolitov (glejte poglavje 4.5).

Z žolčnikom povezani dogodki

Pri zdravljenju z oktreetidom so poročali o holelitiazi, ki je lahko povezana s holecistitisom (glejte poglavje 4.8). Poročali so tudi o primerih holangitisa kot o zapletu holelitiaze pri bolnikih, ki so oktreetid v obliki injekcij prejeli po prihodu zdravila na trg.

Med zdravljenjem z zdravilom Mycapssa se priporoča preiskava žolčnika z ultrazvokom v približno 6- do 12-mesečnih presledkih.

Presnova glukoze

Zaradi svojega zaviralnega delovanja na rastni hormon, glukagon in inzulin lahko oktreetid vpliva na uravnavanje glukoze. Lahko se zmanjša postprandialna toleranca za glukozo. Podobno kot so poročali za bolnike, ki subkutano prejema oktreetid, lahko v nekaterih primerih pride do stanja trajne hiperglikemije zaradi kroničnega zdravljenja. Poročali so tudi o pojavu hipoglikemije.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa I lahko oktreetid zmanjša potrebo po inzulinu. Pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni ali imajo sladkorno bolezen tipa II in imajo delno ohranjene rezerve inzulina, lahko odmerjanje oktreetida zviša porast koncentracije glukoze v krvi po zaužitju hrane. Zato je priporočljivo spremljati toleranco za glukozo in antidiabetično zdravljenje.

Prehrana

Oktreetid lahko pri nekaterih bolnikih spreminja absorpcijo maščob iz hrane.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z oktreetidom, so opazili znižane ravni vitamina B12 in nenormalne rezultate Schillingovih testov. Pri bolnikih s pomanjkanjem vitamina B12 v anamnezi je v obdobju zdravljenja z zdravilom Mycapssa priporočeno spremljanje ravni vitamina B12.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na zdravilo Mycapssa

Ugotovljeno je bilo, da sočasna uporaba zdravila Mycapssa z ezomeprazolom zmanjša biološko uporabnost zdravila Mycapssa. Zdravila, ki spreminjajo pH vrednost v zgornjih prebavilih (npr. drugi zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H₂ in antacidi), lahko spremenijo absorpcijo zdravila Mycapssa in zmanjšajo njegovo biološko uporabnost. Pri sočasni uporabi zdravila Mycapssa z zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali antacidi bodo morda potrebni večji odmerki zdravila Mycapssa.

Pri sočasni uporabi zdravila Mycapssa z metoklopramidom sta se vrednosti C_{max} in AUC oktreetida v povprečju zmanjšali za približno 5 % oziroma 11 %. Zdravilo Mycapssa je treba titrirati, kot je indicirano za klinični/biokemični učinek.

Pri sočasni uporabi zdravila Mycapssa z loperamidom sta se vrednosti C_{max} in AUC oktreetida v povprečju zmanjšali za približno 9 % oziroma 3 %. Zdravilo Mycapssa je treba titrirati, kot je indicirano za klinični/biokemični učinek.

Učinki zdravila Mycapssa na druga zdravila

Več mehanizmov, kot so inhibicija encimov citokroma P450 zaradi supresije ravnega hormona, upočasnjenega praznjenja želodca ali možne povečane prepustnosti v nekaterih primerih, lahko povzroči medsebojno delovanje zdravil. Medsebojna delovanja zdravil se torej lahko razlikujejo glede na zdravila. Zato je treba druga zdravila, ki imajo nizek terapevtski indeks, uporabljati previdno in po potrebi prilagoditi odmerke.

V klinični študiji je bilo s testom razmerja med laktulozo in manitolom dokazano, da pomožne snovi za povečanje prehodne prepustnosti (TPE®) v formulaciji povečajo črevesno absorpcijo oktreetida s paracelularnim prenosom (glejte poglavje 5.1). Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, ki prehajajo po paracelularni poti (npr. alendronat ali dezmozepresin), niso izvedli.

Pri sočasni uporabi zdravila Mycapssa bo morda potrebna prilagoditev odmerka zdravil, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zdravil za uravnavanje ravnovesja tekočin in elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba hidroklorotiazida (HCTZ) in zdravila Mycapssa je povzročila 9-% zmanjšanje vrednosti C_{max} in 19-% zmanjšanje vrednosti $AUC_{(0-5)}$ za HCTZ. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka HCTZ.

Pri sočasni uporabi zdravila Mycapssa bo morda treba prilagoditi odmerke inzulina in antidiabetičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi metformina in zdravila Mycapssa ni prišlo do pomembnih sprememb zgodnje izpostavljenosti metforminu.

Ugotovljeno je bilo, da oktreetid zmanjša intestinalno absorpcijo ciklosporina (71-% zmanjšanje vrednosti C_{max} in 63-% zmanjšanje vrednosti $AUC_{(inf)}$). Morda bo potrebna prilagoditev odmerka ciklosporina.

Ugotovljeno je bilo, da injekcije oktreetida upočasnijo črevesno absorpcijo cimetidina. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka cimetidina.

Sočasna uporaba oktreetida v obliki injekcij in bromokriptina poveča biološko uporabnost bromokriptina. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka bromokriptina.

Sočasna uporaba lizinopрила in zdravila Mycapssa poveča biološko uporabnost lizinopрила (50-% povečanje vrednosti C_{max} in 40-% povečanje vrednosti $AUC_{(0-12)}$). Pri sočasni uporabi zdravila Mycapssa bo morda potrebna prilagoditev odmerka lizinopрила.

Ugotovljeno je bilo, da sočasna uporaba digoksina in zdravila Mycapssa zmanjša hitrost absorpcije digoksina.

Sočasna uporaba levonorgestrela in zdravila Mycapssa zmanjša biološko uporabnost levonorgestrela (38-% zmanjšanje vrednosti C_{max} in 24-% zmanjšanje vrednosti $AUC_{(0-5)}$), kar lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo progestogene (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasni uporabi varfarina in zdravila Mycapssa ni prišlo do pomembnih sprememb zgodnje izpostavljenosti varfarinu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Bolnicam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z oktreetidom uporabljajo ustrezno kontracepcijsko metodo, če je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravila Mycapssa z levonorgestrelom zmanjša biološko uporabnost levonorgestrela (glejte poglavje 4.5). Zmanjšana biološka uporabnost lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo progestogene. Pri uporabi zdravila Mycapssa skupaj s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, je treba ženskam svetovati glede uporabe druge nehormonske kontracepcijske metode ali dodatne kontracepcijske metode.

Nosečnost

Podatki o uporabi oktreetida pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti), pri čemer za približno tretjino vseh primerov izid nosečnosti ni znan. Večina poročil je bila prejetih po prihodu oktreetida na trg in več kot 50 % izpostavljenih nosečnosti je bilo poročanih pri bolnicah z akromegalijo. Večina žensk je bila izpostavljena oktreetidu v prvem trimesečju nosečnosti v odmerkih 100–1200 mikrogramov/dan oktreetida subkutano ali 10–40 mg/mesec oktreetida s podaljšanim sproščanjem. O prirojenih nepravilnostih so poročali pri približno 4 % izpostavljenih nosečnosti z znanim izidom. Pri navedenih primerih ni suma na vzročno povezavo z oktreetidom.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Mycapssa bolje izogibati (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se oktreetid izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo na izločanje oktreetida v mleko doječih samic. Tveganja za dojenega novorojenca ne moremo izključiti. Zdravilo Mycapssa se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Ni znano, ali oktreetid vpliva na plodnost pri ljudeh. Pri moških mladičih samic podgan, ki so prejemale zdravilo med brejostjo in laktacijo, so opazili zapoznelo spuščanje mod. Vendar pa oktreetid pri odmerjanju do 1 mg/kg telesne mase na dan ni zmanjšal plodnosti pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Mycapssa nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, če med zdravljenjem z zdravilom Mycapssa čutijo omotičnost, pomanjkanje energije/utrujenost ali glavobol.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Mycapssa, so večinoma blage do zmerne prebavne motnje, pri čemer so najpogosteje poročali o bolečinah v trebuhu, driski in slabosti. Znano je, da se splošna pogostnost neželenih učinkov na prebavila z nadaljevanjem zdravljenja sčasoma zmanjša.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila, navedeni v nadaljevanju, so zbrani iz kliničnih študij z oktreetidom in pri spremljanju varnosti po prihodu oktreetida na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih po naslednji klasifikaciji: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Tabelarni pregled neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Spremljanje varnosti po prihodu zdravila na trg (pogostost ni znana)
Infekcijske in parazitske bolezni			Divertikulitis, gastroenteritis, virusni gastroenteritis, oralni herpes	
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vklj. s cistami in polipi)			Hemangiom jeter	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			Levkopenija	Trombocitopenija*
Bolezni imunskega sistema				Anafilaksija*, alergijske/preobčutljivostne reakcije*
Bolezni endokrinega sistema		Hipotiroidizem*, motnje delovanja ščitnice (npr. zmanjšanje proizvodnje ščitnice stimulirajočega hormona, zmanjšanje celokupnega T4 in zmanjšanje prostega T4)*		
Presnovne in prehranske motnje	Hiperglikemija**	Hipoglikemija**, zmanjšanje glukoze na tešče**, anoreksija*	Zmanjšan apetit, sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija, dehidracija*	
Psihiatrične motnje			Agitacija, anksioznost, depresija, dezorientiranost, slušne halucinacije, vizualne halucinacije, nespečnost, spremembe razpoloženja, nihanje razpoloženja	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Spremljanje varnosti po prihodu zdravila na trg (pogostost ni znana)
Bolezni živčevja	Glavobol**	Omotica	Pekoč občutek, sindrom karpalnega kanala, motnje pozornosti, disgevizija, hipestezija, motnje spomina, parestezija, presinkopa, sinusni glavobol, somnolenca, tresenje	
Očesne bolezni			Močnejše solzenje	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Vrtoglavica	
Srčne bolezni		Bradikardija**	Nodalna aritmija, tahikardija*	Motnje srčnega ritma, aritmije*
Žilne bolezni			Zardevanje, hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Dispneja*	Bolezen nosne sluznice, draženje žrela	
Bolezni prebavil	Bolečina v trebuhu, driska, navzeja, zaprtje**, napenjanje**	Dispepsija, bruhanje, napenjanje v trebuhu*, steatoreja*, mehko blato**, spremenjena barva blata**, neprijeten občutek v trebuhu, napihnjenost trebuha, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen	Akutni pankreatitis, spremembe navade v zvezi z odvajanjem blata, suha usta, fekalna inkontinenca, povečana količina blata, pogosto odvajanje blata, prebavne motnje, motnje črevesne gibljivosti, hemoroidna krvavitev, odinofagija, ezofagealna ahalazija, povečanje obušesne žleze slinavke, rektalni tenezem	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Holelitiaza**	Holecistitis**, biliarna usedlina*, hiperbilirubinemija*	Obstrukcija žolčevoda, zlatenica, sindrom po holecistektomiji, žolčna kolika, bolezen žolčnika, jetrna steatoza	Akutni hepatitis brez holestaze*, holestatski hepatitis*, holestaza*, holestatska zlatenica*
Bolezni kože in podkožja		Pruritus**, izpuščaji**, alopecija*	Alergijski dermatitis, hiperhidroza, hipertrichoza	Urtikarija*

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Spremljanje varnosti po prihodu zdravila na trg (pogostost ni znana)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Artralgiya	Bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v ledvenem predelu, bolečine v dimljah, otekanje sklepov, mišični krči, mišičnoskeletno nelagodje, mišičnoskeletne bolečine, mialgija, bolečine v okončinah, otekanje mehkih tkiv	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije ¹		Astenija, utrujenost, periferno otekanje	Neobičajno počutje, občutek spremembe telesne temperature, slabo počutje, bolečine, občutljivost, žeja	
Preiskave		Zvišane vrednosti testov jetrne funkcije ²	Povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi, povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi, povečane vrednosti sečnine v krvi, šum na srcu, nepravilen srčni utrip, povečane vrednosti inzulinu podobnega rastnega faktorja, povečane vrednosti lipaze, povečane vrednosti tiroksina, zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase	Povečane vrednosti rastnega hormona krvi

* Teh neželenih učinkov pri uporabi zdravila Mycapssa niso opazili. Njihove pogostnosti so bile določene na podlagi podatkov o oktreetidu za injiciranje.

**Zelo pogosti ali pogosti neželeni učinki, o katerih so pogosteje poročali pri oktreetidu za injiciranje v primerjavi z zdravilom Mycapssa.

¹ O reakcijah na mestu injiciranja so poročali kot o zelo pogostem neželenem učinku pri oktreetidu za injiciranje. Ker je zdravilo Mycapssa predvideno samo za peroralno uporabo, ta neželeni učinek ni naveden v preglednici.

² Za oktreetid za injiciranje so poročali o povečanih vrednostih transaminaz kot o pogostem neželenem učinku. Po prihodu zdravila na trg pa so poročali o povečanih vrednostih alkalne fosfataze in gama-glutamyl transferaze (pogostnost ni znana).

Opis izbranih neželenih učinkov

Z žolčnikom povezani učinki

Analogi somatostatina zavirajo kontraktilnost žolčnika in zmanjšajo izločanje žolča, kar lahko povzroči nepravilnosti v žolčniku oz. nastanek usedline. Če se žolčni kamni pojavijo, večinoma ne povzročajo simptomov; žolčne kamne, ki simptome povzročajo, je treba bodisi zdraviti z raztapljanjem z žolčnimi kislinami bodisi odstraniti s kirurškim posegom.

Srčne bolezni

Bradikardija je neželen učinek analogov somatostatina. Pri uporabi oktreetida so opazili EKG spremembe, kot so podaljšanje QT intervala, premik električne osi, prezgodnja repolarizacija, nizka voltaža, R/S tranzicija, prezgodnji razvoj zobca R in nespecifične spremembe segmenta ST-T vala.

Povezava teh dogodkov z oktreetidom ni ugotovljena, saj ima veliko izmed teh bolnikov sočasno tudi srčne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o majhnem številu primerov nehotenega prevelikega odmerjanja oktreetida v obliki injekcije pri odraslih in otrocih. Odrasli so prejeli odmerke od 2.400 do 6.000 mikrogramov/dan v obliki neprekinjene infuzije (100–250 mikrogramov/uro) ali subkutano (1.500 mikrogramov trikrat na dan). Poročali so o naslednjih neželenih dogodkih: aritmija, hipotenzija, zastoj srca, možganska hipoksija, pankreatitis, jetrna steatoza, diareja, oslabeledost, letargija, izguba telesne mase, hepatomegalija in laktacidoza.

Otroci so prejeli odmerke od 50 do 3.000 mikrogramov/dan v obliki neprekinjene infuzije (2,1–500 mikrogramov/uro) ali subkutano (50–100 mikrogramov). Edini neželeni učinek, o katerem so poročali, je bila blaga hiperglikemija.

Pri bolnikih z rakom, ki so subkutano prejeli oktreetid v odmerkih 3.000–30.000 mikrogramov na dan v deljenih odmerkih, niso poročali o nepričakovanih neželenih učinkih.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine, somatostatin in analogi, koda ATC: H01CB02

Mehanizem delovanja

Oktreetid je sintetični oktapeptidni derivat naravnega somatostatina s podobnimi farmakološkimi učinki, a z znatno daljšim trajanjem delovanja. Zavira patološko povečano izločanje rastnega hormona ter peptidov in serotonina, ki nastajajo v gastro-entero-pankreatičnem (GEP) endokrinem sistemu.

Pri živalih oktreetid močneje zavira sproščanje rastnega hormona, glukagona in inzulina kot somatostatin, pri tem pa je tudi bolj selektiven za zaviranje rastnega hormona in glukagona.

Pri zdravih osebah se je pokazalo, da oktreetid zavira:

- sproščanje rastnega hormona, ki ga povzročita arginin in hipoglikemija zaradi telesne aktivnosti in inzulina;
- postprandialno sproščanje inzulina, glukagona, gastrina in drugih peptidov GEP endokrinega sistema ter sproščanje inzulina in glukagona zaradi arginina;
- sproščanje tirotropina (TSH -thyroid-stimulating hormon), ki ga sproži tirotropin sproščajoči hormon (TRH – thyrotropin-releasing hormone).

Za razliko od somatostatina oktreetid zavira sproščanje rastnega hormona prednostno pred inzulinom, njegova uporaba pa ne povzroča povratne hipersekrecije hormonov (torej rastnega hormona pri bolnikih z akromegalijo).

Farmakodinamični učinki

V študiji enkratnega odmerjanja, opravljeni pri zdravih prostovoljcih, so pri vseh preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Mycapssa, opazili znižanje sproščanja ravnega hormona v primerjavi s koncentracijo ravnega hormona pred uporabo zdravila Mycapssa.

V študiji, v kateri so ocenjevali trajanje povečane črevesne prepustnosti, povzročene z zdravilom Mycapssa, so 2 uri po dajanju zdravila Mycapssa opazili povečanje paracelularne prepustnosti, ki se je največ 5,5 ure po dajanju zdravila Mycapssa vrnila na izhodiščno vrednost. Prepustnost, ki jo povzroči zdravilo Mycapssa, je v tem časovnem okviru v celoti reverzibilna.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Mycapssa pri bolnikih z akromegalijo sta bili dokazani v 3 kliničnih študijah 3. faze: 9-mesečni, randomizirani, odprti študiji, kontrolirani z učinkovino, pred katero je potekala 6-mesečna uvajalna faza (OOC-ACM-302), 9-mesečni, randomizirani, dvojno slepi študiji (OOC-ACM-303), kontrolirani s placebom, in 7-mesečni, odprti študiji (CH-ACM-01), kontrolirani z izhodiščem. Vse 3 študije so bile študije prehoda pri bolnikih z akromegalijo, ki so se odzvali na zdravljenje z analogi somatostatina za injiciranje. Vse 3 študije so vključevale izbirne odprte nadaljevalne faze. V vseh 3 študijah je bil začetni odmerek zdravila Mycapssa 40 mg (20 mg zjutraj in 20 mg zvečer). Povečanje odmerka zdravila Mycapssa je bilo dovoljeno med titriranjem odmerka na 60 mg (40 mg zjutraj in 20 mg zvečer) do največjega odmerka 80 mg na dan (40 mg zjutraj in 40 mg zvečer), dokler pri bolnikih na podlagi biokemičnih izvidov in/ali klinične presoje ni bil ugotovljen ustrezen nadzor bolezni. Bolniki so nato do konca zdravljenja prejeli svoj ciljni odmerek.

Študija OOC-ACM-302

V študiji (OOC-ACM-302), kontrolirani z učinkovino, je 146 bolnikov začelo uvajalno zdravljenje z zdravilom Mycapssa znotraj rednega intervala odmerjanja glede na zadnje injiciranje analoga somatostatina. Povprečna izhodiščna vrednost IGF-1 je bila 0,9-krat večja od zgornje meje normalne vrednosti (ULN). 116 bolnikov (79,5 %) je zaključilo 6-mesečno uvajalno fazo; pri 30 bolnikih (20,5 %) je bilo zdravljenje prekinjeno. Najpogostejši razlogi za prekinitev zdravljenja v uvajalni fazi so bili neuspeh zdravljenja (5,5 %) in neželeni učinki (9,6 %; večinoma blagi do zmerni gastrointestinalni neželeni učinki).

Od 146 vključenih bolnikov je uvajalno fazo zaključilo 92 bolnikov (63,0 %), pri katerih je bil na podlagi biokemičnih izvidov ugotovljen nadzor bolezni (opredeljen kot IGF-1 \leq 1,3-kratna vrednost ULN in rasti hormon $<$ 2,5 ng/ml). Ti bolniki so bili naključno izbrani bodisi za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Mycapssa ali vrnitev na prejšnje zdravljenje z analogi somatostatina za injiciranje.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti v študiji OOC-ACM-302 je bil delež bolnikov, pri katerih je bil na podlagi biokemičnih izvidov ugotovljen nadzor bolezni v celotnem obdobju 9-mesečne randomizirane kontrolirane faze zdravljenja (RCT). Kot biokemično dokazan nadzor bolezni pri bolniku se je štelo, če je bilo časovno tehtano povprečje IGF-1 vseh ocen IGF-1 v fazi RCT $<$ 1,3-kratna vrednost ULN.

Biokemično dokazan nadzor bolezni v celotnem obdobju faze RCT je bil ugotovljen pri 90,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Mycapssa, v primerjavi s 100 % bolnikov, zdravljenih z analogi somatostatina za injiciranje. Primarni opazovani dogodek je izpolnjeval vnaprej določeno 20-odstotno merilo primerljivosti (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Rezultati za primarni opazovani dogodek v študiji OOC-ACM-302

	Mycapssa (N = 55)	Analogi somatostatina za injiciranje (N = 37)
Primarna analiza		
Biokemično dokazan nadzor bolezni ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Razlika v prilagojenih deležih ²	-9,1	
95-% IZ	(-19,9; 0,5)	

¹ Opredeljeno kot časovno tehtano povprečje IGF-1 vseh ocen IGF-1 v fazi RCT < 1,3-kratna vrednost ULN

² Prilagojena razlika in IZ sta bila pridobljena na osnovi stratificirane metode M&N
IZ = interval zaupanja; IGF-1 = inzulinu podoben rastni faktor 1; M&N = Miettinen in Nurminen;
RCT = randomizirano kontrolirano zdravljenje; ULN = zgornja meja normalne vrednosti

V preglednici 3 so navedeni podatki o simptomih aktivne akromegalije, o katerih so poročali v uvajalni fazi in fazi RCT študije OOC-ACM-302.

Preglednica 3: Delež bolnikov s simptomi aktivne akromegalije pri bolnikih, ki so bili vključeni v randomizirano kontrolirano fazo zdravljenja v študiji OOC-ACM-302

	Uvajalna faza		Faza RCT	
	Na začetku uvajalne faze: analogi somatostatina za injiciranje % (N = 92)	Na koncu uvajalne faze: Mycapssa % (N = 92)	Na koncu faze RCT: analogi somatostatina za injiciranje % (N = 37)	Na koncu faze RCT: Mycapssa % (N = 55)
Simptom				
Bolečine v sklepih	71	62	70	60
Otekanje okončin	47	33	41	42
Potenje	50	42	54	38
Utrujenost	75	64	65	64
Glavobol	50	48	43	53

RCT = randomizirano kontrolirano zdravljenje

Študija OOC-ACM-303

V študijo OOC-ACM-303, kontrolirano s placebom, je bilo vključenih 56 bolnikov. Povprečna izhodiščna vrednost IGF-1 je bila 0,8-kratna vrednost ULN. Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov, prilagojen glede na odmerek somatostatina, pri katerih se je ohranil biokemični odziv, ki je bil, podobno kot pri merilih za vključitev, opredeljen kot vrednost IGF-1, ki je po 9 mesecih zdravljenja manjša ali enaka vrednosti ULN. Biokemični odziv se je ohranil pri 58,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Mycapssa, v primerjavi z 19,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo (p = 0,0079; glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Rezultati za primarni opazovani dogodek v študiji OOC-ACM-303

	Mycapssa (N = 28)	Placebo (N = 28)
Ohranjen biokemični odziv ¹ , prilagojeni deleži ²	58,16	19,42
Razlika v prilagojenih deležih ²	38,74	
95-% IZ	(10,68; 59,90)	
p-vrednost	0,0079	

¹ Opredeljeno kot povprečje IGF-1 ≤ 1 x vrednost ULN po 9 mesecih zdravljenja. Predčasna prekinitve zdravljenja je bila obravnavana kot odsotnost odziva.

² Prilagojeno za skupino zdravljenja, izhodiščno vrednost SRL in izhodiščno vrednost IGF-1 IZ = interval zaupanja; IGF-1 = inzulinu podoben rastni faktor 1; SRL = ligand za receptorje za somatostatin; ULN = zgornja meja normalne vrednosti

Študija CH-ACM-01

V študijo CH-ACM-01, kontrolirano z izhodiščem, je bilo vključenih 151 bolnikov. Povprečna izhodiščna vrednost IGF-1 je bila 0,9-kratna vrednost ULN. Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež odzivnih bolnikov ob koncu 7-mesečne osrednje faze zdravljenja. Odziv je bil, podobno kot pri merilih za vključitev, opredeljen kot koncentracija IGF-1, manjša od 1,3-kratne vrednosti ULN, in koncentracija ravnega hormona, manjša od 2,5 ng/ml. Celokupno je bilo ob koncu osrednje faze zdravljenja odzivnih 64,9 % bolnikov (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Rezultati za primarni opazovani dogodek v študiji CH-ACM-01

	Mycapssa (N = 151)
Odzivni bolniki ¹ , n (%)	98 (64,9)
Natančni 95-% IZ za % ²	(58,4; 74,2)

¹ Opredeljeno kot IGF-1 < 1,3-kratna vrednosti ULN (prilagojeno glede na starost in spol) in 2-urna združena koncentracija GH < 2,5 ng/ml po 7 mesecih zdravljenja (analiza LOCF)

² Pridobljeno po metodi Clopper-Pearson (natančni test)

IZ = interval zaupanja; GH = rastni hormon; IGF-1 = inzulinu podoben rastni faktor 1; LOCF = zadnje opažanje, preneseno naprej; ULN = zgornja meja normalne vrednosti

Oceni posameznih simptomov za otekanje okončin in bolečine v sklepih sta se ob koncu osrednjega obdobja zdravljenja z zdravilom Mycapssa statistično značilno izboljšali v primerjavi z izhodiščnim stanjem ob zdravljenju z analogi somatostatina za injiciranje ($p = 0,0165$ oziroma $p = 0,0382$).

Pediatrična populacija

Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti**Absorpcija**

Peroralno uporabljeni oktreetid se v črevesju absorbira po paracelularni poti. Pomožne snovi v formulaciji, ki povečujejo prehodno prepustnost (TPE®), olajšajo absorpcijo oktreetida. V klinični študiji je bilo dokazano, da pomožne snovi TPE povečajo absorpcijo v črevesju po paracelularni poti, pri čemer so uporabili test razmerja med laktulozo in manitolom (glejte poglavje 4.5). Pokazalo se je, da je povečana prepustnost prehodna in reverzibilna (glejte poglavje 5.1).

Pri zdravih preiskovancih je sistemska izpostavljenost, merjena z AUC, po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Mycapssa (20 mg oktreetidijevega acetata) znašala od 95 % do 100 % sistemske izpostavljenosti po enkratnem odmerku subkutano apliciranega oktreetidijevega acetata (0,1 mg oktreetidijevega acetata), kar kaže na primerljivo izpostavljenost. Najvišja koncentracija oktreetida

(C_{max}) je bila po peroralni uporabi za 22–33 % nižja v primerjavi s subkutanim injiciranjem. Čas absorpcije je bil po peroralni uporabi daljši kot po subkutani uporabi; največja koncentracija je bila dosežena v mediani 1,67–2,5 ure po peroralni uporabi in po 0,5 ure po subkutani uporabi.

Po enkratnem odmerku zdravila Mycapssa se je sistemska izpostavljenost oktreotidu pri zdravih preiskovancih povečala sorazmerno z odmerkom pri odmerkih v razponu od 3 mg in 40 mg. Pri bolnikih z akromegalijo so po kronični uporabi zdravila Mycapssa v odmerku 40 mg (20 mg dvakrat na dan), 60 mg (40 mg zjutraj/20 mg zvečer) in 80 mg (40 mg dvakrat na dan) opazili od odmerka odvisno povečanje srednje koncentracije oktreotida v plazmi.

Vpliv hrane na absorpcijo peroralnega odmerka

Pri zdravih prostovoljcih je jemanje zdravila Mycapssa v odmerku 20 mg skupaj s hrano povzročilo približno 90-odstotno zmanjšanje obsega absorpcije. V študiji so obroki z visoko vsebnostjo maščob v polni velikosti, zaužiti 1 uro pred odmerkom ali 2 uri po njem, pomembno zmanjšali absorpcijo zdravila Mycapssa (glejte poglavje 4.2).

V vseh študijah faze 3 so preiskovanci kapsule Mycapssa jemali vsaj 1 uro pred zaužitjem hrane ali vsaj 2 uri po njem.

Porazdelitev

Po subkutanim injiciranjem je volumen porazdelitve 0,27 l/kg, celotni telesni očistek pa 160 ml/min. Vezava na plazemske proteine je 65 %. Količina oktreotida, vezanega na krvne celice, je zanemarljiva.

Izločanje

Razpolovna doba izločanja po subkutani uporabi je 100 minut. Večina peptida se izloči z blatom, približno 32 % pa se ga nespremenjenega izloči z urinom.

Razpolovna doba po enkratnem peroralni uporabi zdravila Mycapssa je bila podobna kot pri subkutanim injiciranjem (2,66 ure oziroma 2,27 ure).

Pri bolnikih z akromegalijo je bilo izločanje po kroničnem odmerjanju nekoliko počasnejše kot pri zdravih prostovoljcih, pri čemer so povprečne vrednosti navidezne razpolovne dobe v stanju dinamičnega ravnovesja pri različnih odmerkih (20 mg, 40 mg, 60 mg in 80 mg) znašale od 3,2–4,5 ure. Izločanje je zaključeno približno 48 ur po zadnjem odmerku pri bolnikih, ki so dosegli plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Posebna populacija bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Izpostavljenost pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjena stopnja glomerulne filtracije [eGFR] 15–29 ml/min/1,73 m²) se ni bistveno razlikovala od izpostavljenosti pri zdravih osebah v kontrolni skupini. Osebe s končno ledvično odpovedjo (ESRD), pri katerih je potrebno zdravljenje z dializo, so imele večjo srednjo koncentracijo v plazmi kot osebe s hudo okvaro ledvic, ki so imele višje srednje vrednosti največje koncentracije v plazmi, izpostavljenosti (AUC) in razpolovne dobe, kar se sklada z učinkom okvare ledvic na izpostavljenost oktreotidu (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z okvaro jeter

Sposobnost izločanja je lahko zmanjšana pri bolnikih s cirozo jeter, ne pa tudi pri bolnikih z jeterno steatozo.

Farmakokinetika oktreotida po uporabi zdravila Mycapssa v odmerku 10 mg ali 20 mg pri bolnikih s stabilno cirozo in portalno hipertenzijo (stopnje A in B po Child-Pughovi razvrstitvi) je bila primerljiva s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z okvaro jeter stopnje A in B po Child-Pughovi razvrstitvi prilagajanje odmerka ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti in reproduktivne toksičnosti oktreotidijevega acetata pri živalih niso pokazale posebnih nevarnosti za zdravje ljudi.

Reprodukcijske študije oktreotidijevega acetata pri živalih niso pokazale nobenih teratogenih učinkov, učinkov na zarodek ali plod ali drugih učinkov na razmnoževanje zaradi oktreotida pri dajanju odmerkov starševskim samicam do 1 mg/kg/dan. Pri potomcih podgan so opazili nekoliko upočasnjeno fiziološko rast, ki je bila prehodna in jo je mogoče pripisati zaviranju sproščanja ravnega hormona zaradi prekomernega farmakodinamičnega delovanja (glejte poglavje 4.6).

Pri mladih podganah študije niso bile narejene. V študijah pred- in ponatalnega razvoja so pri potomcih prve generacije (F1) mater, ki so prejemale oktreotid med celotno brejostjo in laktacijo, opazili zmanjšano rast in zorenje. Pri moških potomcih F1 so opazili zapoznelo spuščanje mod, vendar je plodnost zadevnih samcev F1 ostala normalna. Navedena opažanja so bila torej prehodna in se štejejo za posledico zaviranja sproščanja ravnega hormona.

Kancerogenost/kronična toksičnost

Pri podganah, ki so prejemale oktreotidijev acetat v dnevni subkutani odmerki do 1,25 mg/kg telesne mase, so po 52, 104 in 113/116 tednih na mestu subkutanega injiciranja opazili fibrosarkome, večinoma pri več samcih. Lokalni tumorji so se pojavili tudi pri podganah iz kontrolne skupine, vendar so razvoj teh tumorjev pripisali moteni fibroplaziji zaradi ponavljajočega draženja na mestih injiciranja, ki je bilo močnejše zaradi kislega topila z mlečno kislino in manitolom. Kaže, da je ta nespecifična reakcija tkiva značilna le za podgane. Neoplastičnih lezij niso opazili niti pri miših, ki so prejemale dnevne odmerke oktreotida do 2 mg/kg v obliki subkutanega injiciranja 98 tednov, niti pri psih, ki so prejemali dnevne subkutane odmerke zdravila 52 tednov, niti pri opicah vrste *Cynomolgus*, ki so 9 mesecev peroralno prejemale 20 mg oktreotida na dan (v obliki kapsul oktreotida).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Povidon
Natrijev kaprilat
Magnezijev klorid
Polisorbat 80
Gliceril monokaprilat
Gliceriltrikaprilat
Želatina
Titanijev dioksid (E171)
Metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer (1 : 1)
Smukec
Trietilcitrat
Silicijev dioksid, koloidni brezvodni
Natrijev hidrogenkarbonat
Natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Mycapssa se lahko hrani izven hladilnika do enega meseca pri temperaturi do 25 °C, nato pa ga je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliklorotrifluoroetilena [PCTFE]/polietilena [PE]/polivinilklorida [PVC]-aluminija.

Pakiranje po 28 trdih gastrorezistentnih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Bolnike je treba poučiti, naj kapsule nežno odstranijo iz pretisnega omota. Bolniki naj nežno pritisnejo na zgornji ali spodnji del kapsule; ne smejo pritiskati na sredino kapsule, saj bi jo tako lahko poškodovali. Če je kapsula počena ali zlomljena, je treba bolnikom svetovati, naj jo zavržejo in vzamejo novo kapsulo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1690/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR-ji)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE Z ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Mycapssa 20 mg trde gastrorezistentne kapsule
oktreotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje oktreotidijev acetat v količini, ki ustreza 20 mg oktreotida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

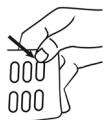
trde gastrorezistentne kapsule
28 trdih gastrorezistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

Kako vzeti kapsulo:



NEŽNO pritisnite na zgornji ali spodnji del kapsule.



NE pritiskajte na sredino kapsule.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Med uporabo lahko zdravilo Mycapssa do 1 meseca hranite pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irska

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1690/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Mycapssa

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mycapssa 20 mg gastrorezistentne kapsule
oktreotid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za bolnika

Mycopssa 20 mg trde gastrorezistentne kapsule oktreotid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mycapssa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mycapssa
3. Kako jemati zdravilo Mycapssa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mycapssa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mycapssa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Mycapssa vsebuje učinkovino oktreotid. Oktreotid je sintetična oblika somatostatina, naravne snovi, ki uravnava sproščanje ravnega hormona pri ljudeh. Oktreotid deluje na enak način kot somatostatin, vendar je njegovo delovanje daljše, zato ga ni treba jemati tako pogosto.

Zdravilo Mycapssa se uporablja za vzdrževalno zdravljenje pri odraslih z akromegalijo, pri katerih v telesu nastaja preveč ravnega hormona. Uporablja se pri bolnikih, pri katerih so se zdravila, kot je somatostatin, že izkazala za koristna.

Rastni hormon običajno uravnava rast tkiv, organov in kosti. Pri akromegaliji povečana proizvodnja ravnega hormona (navadno zaradi nemalignega tumorja v hipofizi) povzroča povečanje kosti in nekaterih tkiv ter simptome, kot so glavobol, prekomerno potenje, odrevenelost dlani in stopal, utrujenost in bolečine v sklepih. Zdravljenje z zdravilom Mycapssa lahko pomaga ublažiti simptome bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mycapssa

Ne jemljite zdravila Mycapssa

- če ste alergični na oktreotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Mycapssa ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- **imate težave s srcem ali krvnim obtokom**, saj lahko to zdravilo vpliva na hitrost in enakomernost srčnega utripa;
- **imate težave z žolčnikom**. Oktreotid lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov, zato vam bo zdravnik priporočil, da se med zdravljenjem s tem zdravilom opravijo ustrezne ultrazvočne preiskave, običajno vsakih 6 do 12 mesecev;
- **imate sladkorno bolezen**, saj lahko zdravilo Mycapssa vpliva na vaš krvni sladkor. Pri dolgotrajni uporabi lahko pride do trajnega zvišanja ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o

nizki ravni sladkorja v krvi. Zato vam lahko zdravnik priporoči spremljanje ravni sladkorja v krvi in zdravljenje sladkorne bolezni.

Če imate sladkorno bolezen tipa I in se zdravite z inzulinom, bo med zdravljenjem z zdravilom Mycapssa morda treba zmanjšati odmerke;

- ste kdaj imeli **pomanjkanje vitamina B12**. Če vam je v preteklosti primanjkovalo vitamina B12, bo vaš zdravnik med zdravljenjem z zdravilom Mycapssa morda hotel redno preverjati vašo raven vitamina B12, saj lahko to zdravilo zniža raven vitamina B12 v krvi.

Spremljanje med zdravljenjem

Tumorji hipofize, ki povzročajo prekomerno izločanje ravnega hormona in akromegalijo, se včasih povečajo in povzročijo resne zaplete, kot so težave z vidom. Pomembno je, da vas med jemanjem zdravila Mycapssa spremljajo zaradi možnosti rasti tumorja. Če se pojavijo znaki povečanja tumorja, vam lahko zdravnik predpiše drugačno zdravljenje.

Zdravnik bo med zdravljenjem redno preverjal delovanje vaših jeter, pri daljšem zdravljenju z zdravilom Mycapssa pa bo preverjal tudi delovanje ščitnice.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Mycapssa se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni znano, ali je pri tej starostni skupini varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Mycapssa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete naslednja zdravila, saj lahko spremenijo delovanje zdravila Mycapssa:

- zdravila, ki uravnavajo ali zmanjšujejo količino želodčne kisline;
- metoklopramid: zdravilo za zdravljenje navzee in bruhanja;
- loperamid: zdravilo za zdravljenje driske.

Prav tako obvestite svojega zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, na katera lahko vpliva uporaba skupaj z zdravilom Mycapssa. Če jemljete ta zdravila, vam bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere teh zdravil:

- zdravila, imenovana zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, bolezni srca ali drugih bolezni;
- zdravila, imenovana zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali bolezni srca;
- hidroklorotiazid: zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in otekanja tkiva, ki ga povzroča odvečna tekočina;
- kinidin: zdravilo za zdravljenje nepravilnega srčnega ritma;
- lizinopril: zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ter drugih bolezni srca in določenih bolezni ledvic;
- digoksin: zdravilo za zdravljenje srčne oslabelosti in nepravilnega srčnega utripa;
- zdravila za uravnavanje ravnovesja tekočin in elektrolitov;
- inzulin ali druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni;
- ciklosporin: zdravilo za supresijo zavrnitvene reakcije po transplantaciji, zdravljenje hudih kožnih bolezni, hudega vnetja oči in sklepov;
- bromokriptin: zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni in drugih bolezni (npr. tumorjev hipofize) ter za zaviranje dojenja;
- peroralni kontraceptivi, kot so kontracepcijske tablete: zdravilo za preprečevanje nosečnosti ali za zdravljenje močne menstrualne krvavitve.

Zdravilo Mycapssa lahko zmanjša učinkovitost peroralnih hormonskih kontraceptivov, ki vsebujejo progestogene.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Mycapssa ne jemljite med nosečnostjo in dojenjem. To je previdnostni ukrep, saj je podatkov o uporabi zdravila Mycapssa med nosečnostjo in dojenjem malo.

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Mycapssa uporabljati učinkovito kontracepcijo. Z zdravnikom se pogovorite o ustreznih metodah, saj lahko zdravilo Mycapssa zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo progestogene. Če uporabljate takšna kontracepcijska sredstva, vam torej svetujemo, da med jemanjem zdravila Mycapssa uporabljate drugo nehormonsko kontracepcijsko metodo ali dodatno kontracepcijsko metodo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Mycapssa ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev oz. je njegov vpliv zanemarljiv. Vendar pa se izogibajte vožnji ali upravljanju strojev, če je vaša sposobnost odzivanja zmanjšana zaradi neželenih učinkov, kot so omotica, oslabelost/utrujenost ali glavobol.

Zdravilo Mycapssa vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Mycapssa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni začetni odmerek je 1 kapsula dvakrat na dan.

Za ustrezno obvladovanje vaše bolezni vam bo zdravnik odmerek postopoma povečeval v korakih po 1 kapsulo na dan do **največjega** priporočenega dnevnega odmerka **4 kapsul**. Zdravnik bo približno vsaka 2 tedna po vsakem povečanju odmerka preveril vaše simptome in koncentracijo snovi, imenovane inzulinu podoben rastni faktor, da bo ugotovil, kako se vaše telo odziva na nov odmerek in kateri odmerek je za vas najprimernejši.

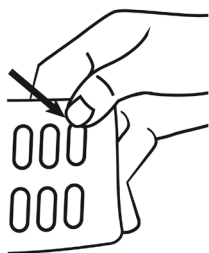
Ko boste jemali redni dnevni odmerek, bo zdravnik vaše simptome preverjal redkeje. Pri teh pregledih bo zdravnik preveril, ali zdravilo še vedno dobro deluje.

Način uporabe

Pri jemanju tega zdravila upoštevajte zdravnikova navodila. Kapsule pogoltnite cele s kozarcem vode, in sicer vsaj 1 uro pred uživanjem kakršne koli hrane ali vsaj 2 uri po njem. Priporočljivo je, da si določite redni urnik vsakodnevnega jemanja zdravila Mycapssa glede na hrano (na primer, zdravilo Mycapssa redno jemljite vsaj 1 uro pred zajtrkom in vsaj 2 uri po večerji).

Kako vzeti kapsulo iz pretisnega omota:

NEŽNO pritisnite na zgornji ali spodnji del kapsule.



NE pritiskajte na sredino kapsule. Zaradi tega se lahko poškoduje.

Če je kapsula počena ali zlomljena, jo zavržite (odvrzite) in vzemite drugo kapsulo.



Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mycapssa, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več zdravila Mycapssa, kot bi smeli, prenehajte jemati to zdravilo in o tem takoj obvestite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Mycapssa

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. En odmerek vzemite takoj, ko se spomnite, oziroma vsaj 6 ur pred naslednjim načrtovanim odmerkom. V nasprotnem primeru pozabljeni odmerek izpustite in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Mycapssa

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate jemati zdravilo Mycapssa, se lahko simptomi akromegalije ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjimi stopnjami pogostnosti:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu)
- driska
- občutek siljenja na bruhanje
- zvišana raven sladkorja v krvi
- glavobol
- zaprtje
- vetrovi
- žolčni kamni

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- omotica
- nelagodje ali napenjanje v trebuhu ali otekanje trebuha
- prebavne motnje
- vnetje želodčne sluznice
- bolezen, ki jo povzroča refluks želodčnega soka
- bruhanje
- bolečine v sklepih
- oslabeledost, utrujenost
- otekanje rok in/ali nog
- povišane ravni jetrnih encimov
- nizka raven sladkorja v krvi
- obarvano blato, mehko blato
- izguba apetita
- počasen srčni utrip
- težave z dihanjem
- prekomerna vsebnost maščobe v blatu

- akutno vnetje žolčnika
- zgoščevanje žolča
- povišana raven bilirubina v krvi, odpadnega produkta pri razgradnji rdečih krvnih celic
- srbenje, izpuščaji
- izpadanje las
- težave s ščitnico

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- vnetje divertiklov (izbokline sluznice in podsluznice) v steni debelega črevesa
- vnetje želodčne in črevesne sluznice
- herpes (razjede) na ustni sluznici
- neagresiven tumor krvnih žil v jetrih
- zmanjšano število belih krvnih celic
- zmanjšan apetit
- sladkorna bolezen
- dehidracija
- visoke vrednosti trigliceridov v krvi
- nemir
- tesnoba
- depresija, dezorientiranost, spremembe razpoloženja, nihanje razpoloženja
- slušne halucinacije, vidne halucinacije
- težave s spanjem
- bolečina, odrevenelost in mravljinčenje v zapestju ali roki
- motnje pozornosti
- motnje okušanja
- slabši spomin
- nenormalni občutki, kot so zmanjšana občutljivost na dotik, pekoč občutek, zbadanje, mravljinčenje in srbenje
- občutek omedlevice
- glavobol zaradi zamašenih sinusov
- zaspanost
- tresenje
- močnejše solzenje
- nepravilen srčni utrip, hiter srčni utrip
- nenadna pordelost kože in občutek toplote
- nizek krvni tlak
- obolenje sluznice v nosu, draženje žrela
- akutno vnetje trebušne slinavke
- spremembe navade v zvezi z odvajanjem blata
- suha usta
- nekontrolirano uhajanje blata, povečana količina blata
- pogosto odvajanje blata
- želodčne in prebavne motnje, kot so motnje gibljivosti
- krvavitev iz hemoroidov (zlata žila)
- bolečine pri požiranju
- motnja, imenovana ahalazija, ki lahko povzroči zaprtje spodnjega sfinktra požiralnika in težave pri požiranju
- povečanje obušesne (parotidne) žleze slinavke
- občutek nepopolnega praznjenja črevesja
- zapora žolčevoda
- porumenelost kože, notranjih organov in/ali beločnic
- težave po kirurški odstranitvi žolčnika, imenovane sindrom postholecistektomije
- žolčna kolika, bolezen žolčnika
- zamaščena jetra
- alergijsko vnetje kože
- močnejše znojenje
- čezmerna poraščenost telesa

- bolečine, npr. bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v ledvenem predelu, bolečine v dimljah
- otekanje sklepov
- mišični krči
- nelagodje ali bolečine v mišicah in skeletu
- bolečine v rokah in nogah
- otekanje mehkega tkiva
- neobičajno ali slabo počutje
- občutek spremembe telesne temperature
- občutljivost
- žeja
- šum na srcu
- povečanje ali zmanjšanje telesne mase
- povečane krvne koncentracije:
 - kreatin-fosfokinaze
 - kreatinina
 - laktat-dehidrogenaze
 - sečnine
 - inzulinu podobnega ravnega faktorja
 - lipaze
 - tiroksina

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- srčne motnje
- povečana koncentracija ravnega hormona v krvi
- majhno število trombocitov, kar lahko povzroči modrice ali krvavitve
- hude alergijske reakcije ali druge alergijske reakcije
- motnje srčnega ritma
- vnetje jeter
- slab pretok žolča
- zlatenica
- koprivnica

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mycapssa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Mycapssa lahko shranjujete zunaj hladilnika največ 1 mesec pri temperaturi do 25 °C, potem pa je treba zdravilo zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mycapssa

- Učinkovina je oktreetid. Ena kapsula vsebuje oktreetidjev acetat v količini, ki ustreza 20 mg oktreetida.
- Druge sestavine zdravila so povidon, natrijev kaprilat, magnezijev klorid, polisorbit 80, gliceril monokaprilat, gliceriltrikaprilat, želatina, titanijev dioksid (E171), metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer (1 : 1), smukec, trietilcitrát, silicijev dioksid, koloidni brezvodni, natrijev hidrogenkarbonat, natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Mycapssa vsebuje natrij«).

Izgled zdravila Mycapssa in vsebina pakiranja

Mycapssa so bele trde gastrorezistentne kapsule (gastrorezistentna kapsula). Pakirane so v plastičnih/aluminijastih pretisnih omotih v škatli.

Velikost pakiranja: 28 trdih gastrorezistentnih kapsul

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Irska

Proizvajalec

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>.