

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mycapssa 20 mg gastroresistentne kõvakapsel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gastroresistentne kõvakapsel sisaldab oktreotiidsatsetaati, mis vastab 20 mg oktreotiidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

Valged, suurus 0, enterokattega kõvast želatiinist kapslid

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mycapssa on näidustatud säilitusraviks akromegaaliaga täiskasvanud patsientidele, kes on somatostatiini analoogidega ravile reageerinud ja seda talunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi võib alustada igal ajal pärast viimast süstet somatostatiini analoogiga ja enne järgmist süstet. Ravi somatostatiini analoogiga tuleb katkestada. Ravi tuleb alustada annusega 40 mg ööpäevas, mida manustatakse 20 mg kaupa kaks korda ööpäevas. Annuse tiitrimise ajal tuleb insuliinisarnast kasvufaktorit 1 (*insulin-like growth factor* 1, IGF-1) ning patsiendi nähte ja sümptomeid jälgida iga 2 nädala möödumisel või arsti äranägemisel, mille põhjal tuleks kaaluda annuse kohandamist. Piisava kontrolli saamiseks tuleb annust iga päev 20 mg kaupa suurendada. 60 mg ööpäevased annused tuleb manustada 40 mg hommikul ja 20 mg õhtul. 80 mg ööpäevased annused tuleb manustada 40 mg hommikul ja 40 mg õhtul. Maksimaalne soovitatav annus on 80 mg ööpäevas.

Patsientidel, kellele manustatakse Mycapssa stabiilset annust, tuleb IGF-1 järelvalvet ja sümptomite hindamist regulaarselt läbi viia vastavalt arsti äranägemisele.

Kui IGF-1 tase ei säili pärast ravi maksimaalse soovitatava annusega 80 mg ööpäevas või kui patsient ei talu ravi Mycapssa'ga, tuleks kaaluda ravi katkestamist Mycapssa'ga ja patsiendi üleviimist ravile teise somatostatiini analoogiga.

Vahelejäänud annus

Kui Mycapssa annus jääb vahele, tuleb annus manustada võimalikult kiiresti ja vähemalt 6 tundi enne järgmist kavandatud annust, vastasel juhul ei tohi vahele jäänud annust manustada.

Erirühmad

Eakad

Oktreotiidiga ravitud eakate patsientide kohta puuduvad tõendid taluvuse vähenemise või annuste muutumise kohta.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksakahjustusega Child-Pugh A või B patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsiente, kellel on maksakahjustus Child-Pugh C, ei ole uuritud; neid patsiente on soovitatav pärast Mycapssa'ga ravimise alustamist hoolikalt jälgida.

Maksatsirroosiga patsientidel võib ravimi poolväärtusaeg pikeneda, mistõttu on säilitusannuse muutmine vajalik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel suureneb oktreotiidi kontsentratsioon märkimisväärselt. ESRD-ga patsiendid peaksid alustama Mycapssa annusega 20 mg ööpäevas. Säilitusannust tuleb kohandada vastavalt IGF-1 tasemele, patsiendi näitajatele ja sümptomitele ning talutavusele.

Lapsed

Mycapssa ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Mycapssa kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata, vähemalt 1 tund enne või vähemalt 2 tundi pärast söömist. Konkreetse patsiendi erinevuste minimeerimiseks on soovitatav, et Mycapssa kapsleid manustatakse iga päev toitumise suhtes regulaarselt (näiteks tuleb Mycapssa kapsleid võtta regulaarselt vähemalt 1 tund enne hommikusööki ja vähemalt 2 tundi pärast õhtusööki) (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldist

Kuna kasvuhormooni (*growth hormone*, GH) sekreteerivad ajuripatsi kasvavad võivad vahel laieneda, mis võib põhjustada tõsiseid tüsistusi (nt nägemisvälja defekte), on kõikide patsientide hoolikas jälgimine oluline. Kui ilmnevad kasvaja laienemise tõendid, võib soovitada alternatiivseid protseduure.

GH taseme vähenemise ja IGF-1 kontsentratsiooni normaliseerimisest saadav terapeutiline kasu võib naistel potentsiaalselt viljakuse taastada. Fertiilses eas naispatsientidele tuleb soovitada oktreotiidiga ravimise ajal kasutada vajadusel sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Pikaajaliselt oktreotiidiga ravitavatel patsientidel tuleb jälgida kilpnäärme talitlust.

Oktreotiidiga ravimise ajal tuleb jälgida maksafunktsiooni.

Kardiovaskulaarsed sündmused

Teatatud on bradükardiast ja nodaalsest arütmias (vt lõik 4.8). Vajalikuks võib osutuda ravimite, nagu beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite või vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu kontrollivate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Sapipõis ja sellega seotud sündmused

Teatatud on sapikivitõvest, mida on leitud oktreotiidiga ravimise ajal ning mis võib olla seotud koletsüstiidiga (vt lõik 4.8). Lisaks on teatatud sapiteede põletiku juhtudest sapikivitõve komplikatsioonina patsientidel, kes on turustamisjärgselt saanud oktreotiidi süsteid.

Mycopssa ravi ajal on soovitatav teostada ligikaudu 6-kuni 12-kuuliste intervallidega sapipõie ultraheliuuringuid.

Glükoosi ainevahetus

Oktreotiid võib GH, glükagooni ja insuliini inhibeeriva toime tõttu mõjutada glükoosi regulatsiooni. Söögijärgne glükoositaluvus võib kahjustuda. Nagu on teatatud subkutaanse oktreotiidiga ravitud patsientidel, võib mõnel juhul pikaajaline manustamine esile kutsuda püsiva hüperglükeemia. Teatatud on ka hüperglükeemiast.

1. tüüpi suhkurtõvega patsientide insuliinivajadust võib oktreotiidi manustamine vähendada. Mittediabeetikutel ja 2. tüüpi diabeetikutel, kellel insuliinivaru on osaliselt kahjustamata, võib oktreotiidi manustamine põhjustada söömisjärgset glükoosisisalduse tõusu. Seetõttu on soovitatav jälgida glükoositaluvust ja diabeedivastast ravi.

Toitumine

Oktreotiid võib mõnedel patsientidel muuta toidurasvade imendumist.

Mõnedel oktreotiidiga ravitavatel patsientidel on täheldatud B12-vitamiini taseme langust ja kõrvalekaldeid Schillingi testis. Mycapssa ravi ajal on soovitatav patsientidel, kellel on anamneesis B12-vitamiini puudus, B12-vitamiini taset jälgida.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapsli kohta, olles seega põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju Mycapssale

On leitud, et Mycapssa ja esomeprasooli samaaegne manustamine vähendab Mycapssa biosaadavust. Ravimid, mis muudavad seedetrakti ülaosa pH-d (nt teised prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid ja antatsiidid), võivad muuta Mycapssa imendumist ja viia biosaadavuse vähenemiseni. Mycapssa samaaegsel manustamisel prootonpumba inhibiitorite, H₂-retseptori antagonistide või antatsiididega võib osutuda vajalikuks Mycapssa annuse suurendamine.

Mycopssa ja metoklopramiidi samaaegne manustamine vähendas oktreotiidi $C_{\max}$ ja AUC taset keskmiselt vastavalt 5% ja 11% võrra. Mycapssat tuleb tiitrida vastavalt kliinilisele/biokeemilisele toimele.

Mycopssa ja loperamiidi samaaegne manustamine vähendas oktreotiidi $C_{\max}$ ja AUC taset keskmiselt vastavalt 9% ja 3% võrra. Mycapssat tuleb tiitrida vastavalt kliinilisele/biokeemilisele toimele.

Mycopssa toime muudele ravimitele

Ravimite koostoimete teket võib seostada mitmete mehhanismidega, nagu tsütokroom P450 ensüümide inhibeerimine kasvuhormooni pärssimise tõttu, mao tühjenemise aeglustumine või mõnel juhul suurenenud läbilaskvus. Seetõttu võib ravimite koostoime erinevate ravimite vahel olla erinev. Seetõttu tuleb teisi kitsa terapeutilise indeksiga ravimeid kasutada ettevaatlikult ja vajadusel annuseid kohandada.

Kasutades laktuloosi- mannitooli suhtarvu testi näidati kliinilises uuringus, et ravimi koostises olevad ajutist läbilaskvust suurendavad (*transient permeability enhancer*, TPE®) abiained suurendavad oktreotiidi imendumist soolest paratsellulaarse transpordi teel (vt lõik 5.1). Koostoimetest teiste paratsellulaarselt transporditavate ravimitega (nt alendronaat või desmopressiin) ei ole läbi viidud.

Mycopssa samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks ravimite, nagu beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite või vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu kontrollivate ainete annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Hüdroklorotsasiidi (HCTZ) ja Mycapssa samaaegsel manustamisel vähenes HCTZ $C_{\max}$ 9% ning $AUC_{(0-5)}$ 19%. Vajalikuks võib osutada HCTZ annuse kohandamine.

Mycopssa samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks insuliini ja diabeediravimite annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Metformiini ja Mycapssa samaaegne manustamine ei põhjustanud olulisi muutusi metformiini varases ekspositsioonis.

On leitud, et oktreotiid vähendab tsüklosporiini imendumist soolestikus ($C_{\max}$ väheneb 71% ja $AUC_{(inf)}$ väheneb 63%). Vajalikuks võib osutada tsüklosporiini annuse kohandamine.

On leitud, et oktreotiid aeglustab tsimetidiini imendumist. Vajalikuks võib osutada tsimetidiini annuse kohandamine.

Oktreotiidi süstide ja bromokriptiini samaaegne manustamine suurendab bromokriptiini biosaadavust. Vajalikuks võib osutada bromokriptiini annuse kohandamine.

Lisinopriili ja Mycapssa samaaegne manustamine suurendab lisinopriili biosaadavust ($C_{\max}$ suureneb 50% ja $AUC_{(0-12)}$ suureneb 40%). Mycapssa samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks lisinopriili annuse kohandamine.

On leitud, et digoksiini ja Mycapssa samaaegne manustamine vähendab digoksiini imendumise kiirust.

Levonorgestreeli ja Mycapssa samaaegne manustamine vähendab levonorgestreeli biosaadavust ($C_{\max}$ väheneb 38% ja $AUC_{(0-5)}$ väheneb 24%), mis võib vähendada progestageeni sisaldavate suukaudsete kontratseptiivide efektiivsust (vt lõik 4.6).

Varfariini ja Mycapssa samaaegne manustamine ei põhjustanud olulisi muutusi varfariini varases ekspositsioonis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naispatsientidele tuleb soovitada oktreotiidiga ravimise ajal vajadusel kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Mycopssa ja levonorgestreeli samaaegne manustamine vähendab levonorgestreeli biosaadavust (vt lõik 4.5). Vähenenud biosaadavus võib potentsiaalselt vähendada progestageeni sisaldavate

suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Kui Mycapssa't kasutatakse koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, tuleb naistel soovitada kasutada alternatiivset mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit või varumeetodit.

Rasedus

Oktreotiidi kasutamise kohta rasedatal andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed) ja ligikaudu kolmandikul juhtudest on raseduse tagajärjed teadmata. Enamik teadetest saadi pärast oktreotiidi turustamisjärgset kasutamist ja rohkem kui 50% ravimiga kokku puutunud rasedustest teatati akromegaaliaga patsientidel. Enamik naisi puutus oktreotiidiga kokku raseduse esimesel trimestril, saades subkutaanset oktreotiidi vahemikus 100...1200 mikrogrammi/ööpäevas või pika toimeajaga oktreotiidi 10...40 mg/kuus. Kaasasündinud anomaaliatest teatati ligikaudu 4% rasedusjuhtudest, mille tulemused on teada. Nendel juhtudel põhjuslikku seost oktreotiidiga ei kahtlustata.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet seoses reproduktiivtoksilisusega (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Mycapssa kasutamist raseduse ajal (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas oktreotiid eritub rinnapiima. Loomkatsed on näidanud oktreotiidi eritumist rinnapiima. Ohtu vastsündinutele ei saa välistada. Mycapssa't ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Ei ole teada, kas oktreotiid mõjutab inimese viljakust. Tiinuse ja laktatsiooni ajal ravitud emasloomade isastel järglastel leiti munandite hiline laskumine. Oktreotiid ei kahjustanud aga isaste ja emaste rottide viljakust annustes kuni 1 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mycapssa ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et kui neil tekib Mycapssa ravi ajal pearinglus, astenia/väsimus või peavalu, peaksid nad olema auto juhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad Mycapssa'ga ravimise ajal teatatud kõrvaltoimed on enamasti kerged kuni mõõdukad seedetrakti häired, millest kõige sagedamini on teatatud kõhuvalu, kõhulahtisust ja iiveldust. Ravi jätkamisel väheneb teadaolevalt seedetrakti kõrvaltoimete üldine esinemissagedus aja jooksul.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool loetletud ravimi kõrvaltoimed on kogutud kliinilistest uuringutest ja oktreotiidi turustamisjärgsest ohutuskogemusest.

Ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa järgmise klassifikatsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Turustamisjärgne ohutuskogemus (sagedus teadmata)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Divertikuliit, gastroenteriit, viiruslik gastroenteriit, suu herpes	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Maksa hemangioom	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia	Trombotsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia*, allergia/ülitundlikkusreaktsioonid*
Endokriinsüsteemi häired		Kilpnäärme alatalitus*, kilpnäärme häire (nt kilpnäärme stimuleeriva hormooni taseme langus, üldise T4 ja vaba T4 vähenemine)*		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia**	Hüpoglükeemia**, paastuglükoosi häire**, anoreksia*	Söögiisu vähenemine, suhkurtõbi, hüpertriglütserideemia, dehüdratsioon*	
Psühhiaatrilised häired			Ärritus, ärevus, depressioon, desorientatsioon, kuulmishallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, unetus, meeleolumuutused, meeleolu kõikumine	
Närvisüsteemi häired	Peavalu**	Pearinglus	Põletustunne, karpaalkanali sündroom, tähelepanu hajumine, düsgeusia, hüpoesteesia, mäluhäired, paresteesia, presünoop, sinusiit, unisus, treemor	
Silma kahjustused			Suurenenud pisaravool	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Turustamisjärgne ohutuskogemus (sagedus teadmata)
Südame häired		Bradükardia**	Nodaalne arütmia, tahhükardia*	Südame häired, arütmiaid*
Vaskulaarsed häired			Õhetus, hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe*	Nina limaskestast häired, kurguärritus	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, kõhukinnisus*, puhitus**	Düspepsia, oksendamine, kõhupuhitus*, steatorröa*, pehme väljaheide**, värvunud väljaheide**, ebamugavustunne kõhus, kõhu puhitumine, gastriit, gastroösofageaalne reflukshaigus	Äge pankreatiit, sooletegevuse muutus, suukuivus, roojapidamatus, roojamahu suurenemine, sagedased roojamised, seedetrakti häired, seedetrakti motoorika häired, hemorroidaalne verejooks, odünofaagia, söögitoru akalaasia, parotiidnäärme suurenemine, roojamispakitsus	
Maksa ja sapiteede häired	Sapikivitõbi**	Koletsüstiit**, biliaarne sete*, hüperbilirubinemia*	Sapiteede obstruktsioon, kollatõbi, koletsüstektoomiajärgne sündroom, sapikoolikud, sapipõie häired, maksa steatoos	Äge hepatiit ilma kolestaasita*, kolestaatiline hepatiit*, kolestaas*, kolestaatiline ikterus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus**, lööve**, alopeetsia*	Allergiline dermatiit, liighigistamine, hüpertrihhoos	Urtikaaria*
Lihaste, luustiku- ja sidekoe kahjustused		Artralgia	Seljavalu, luuvalu, küljevalu, kubemevalu, liigeste turse, lihasspasmid, ebamugavustunne lihas-skeletis, lihas-skeleti valu, müalgia, valu kätes, jalgades, pehmete kudede turse	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid ¹		Asteenia, väsimus, perifeerne turse	Ebatavaline enesetunne, kehatemperatuuri muutuse tunne, halb enesetunne, valu, tundlikkus, janu	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Turustamisjärgne ohutuskogemus (sagedus teadmata)
Uuringud		Kõrgenenud maksafunktsiooni testid ²	Vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, vere kreatiniinisalduse tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere uureasisalduse suurenemine, südame kahin, ebaregulaarne südame löögisagedus, insuliinitaolise kasvufaktori tõus, lipaasi tõus, türoksiini taseme tõus, kehakaalu langus, kehakaalu tõus	Vere kasvuhormooni taseme tõus

* Neid kõrvaltoimeid Mycapssa puhul ei täheldatud. Nende sagedused määrati kindlaks süstitava oktreotiidi andmete põhjal

** Väga sagedased või sagedased kõrvaltoimed, millest on sagedamini teatatud süstitava oktreotiidi kasutamisel võrreldes Mycapssaga

¹ Süstekoha reaktsioonidest teatati kui süstitava oktreotiidi väga sagedasest kõrvaltoimest. Kuna Mycapssa on ette nähtud ainult suukaudseks manustamiseks, ei ole seda kõrvaltoimet tabelisse lisatud

² Süstitava oktreotiidi puhul teatati tavalise kõrvaltoimena transaminaaside taseme tõusust ning turustamisjärgselt teatati leeliselise fosfataasi ja gammaglutamüültransferaasi taseme tõusust (esinemissagedus teadmata)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sapipõis ja sellega seonduvad reaktsioonid

On näidatud, et somatostatiini analoogid pärssivad sapipõie kontraktilsust ja vähendavad sapi sekretsiooni, mis võib põhjustada häireid sapipõie töös või setteid. Kui sapikivid siiski tekivad, on need tavaliselt asümptomaatilised; sümptomaatilisi kive tuleb ravida kas lahustades sapphapetega või kirurgiliselt.

Südamehäired

Bradükardia on somatostatiini analoogide kõrvaltoime. Oktreotiidiga täheldatud EKG muutuste hulka kuuluvad QT-intervalli pikenemine, telje nihked, varajane repolarisatsioon, madal pingeline R/S üleminek, R-laine varajane progresseerumine ja mittespetsiifilised ST-T-laine muutused. Nende sündmuste seost oktreotiidiga ei ole kindlaks tehtud, sest paljudel neist patsientidest on kaasuvad südamehaigused (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on piiratud arvust juhuslikest oktreotiidi üleannustamistest täiskasvanutel ja lastel. Täiskasvanutel olid annused vahemikus 2400...6000 mikrogrammi ööpäevas, manustatuna pideva infusioonina (100...250 mikrogrammi tunnis) või subkutaanselt (1500 mikrogrammi kolm korda ööpäevas). Teatatud kõrvaltoimed olid arütmia, hüpotensioon, südameseiskus,aju hüpoksia, pankreatiit, maksa steatoos, kõhulahtisus, nõrkus, letargia, kehakaalu langus, hepatomegalia ja laktatsidoos.

Lastel olid annused vahemikus 50...3000 mikrogrammi ööpäevas, manustatuna pideva infusioonina (2,1...500 mikrogrammi tunnis) või subkutaanselt (50...100 mikrogrammi). Ainus kõrvaltoime oli kerge hüperglükeemia.

Ootamatutest kõrvaltoimetest ei ole teatatud vähihaigetel, kes said jagatud annustena subkutaanset oktreotiidi annustes 3000...30 000 mikrogrammi ööpäevas.

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hüpofüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, somatostatiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01CB02

Toimemehhanism

Oktreotiid on looduslikult esineva somatostatiini sünteetiline oktapeptiidi derivaat, millel on sarnane farmakoloogiline toime, kuid mille toimeaeg on märkimisväärselt pikem. See pärsib patoloogiliselt suurenenud GH ning gastroenteropankreatilises (GEP) endokriinsüsteemis toodetud peptiidide ja serotoniini sekretsiooni.

Loomadel on oktreotiid tugevam kasvuhormooni, glükagooni ja insuliini vabanemise inhibiitor kui somatostatiin ning selektiivsem GH ja glükagooni supressiooni suhtes.

Tervetel isikutel on oktreotiid inhibeerinud:

- arginiini poolt stimuleeritud kasvuhormooni vabanemist, treeningust ja insuliinist põhjustatud hüpoglükeemiat,
- insuliini, glükagooni, gastriini ja teiste GEP endokriinsüsteemi peptiidide söögijärgset vabanemist ning arginiini poolt stimuleeritud insuliini ja glükagooni,
- türeotropiini vabastava hormooni (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) stimuleeritud kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) vabanemist.

Erinevalt somatostatiinist inhibeerib oktreotiid pigem GH kui insuliini sekretsiooni ja selle manustamisele ei järgne tagasilöögina hormoonide hüpersekretsiooni (st akromegaaliaga patsientidel GH).

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud üheannuselises uuringus täheldati kasvuhormooni inhibeerimist kõigil Mycapssat saanud isikutel, võrreldes nende kasvuhormooni tasemega enne Mycapssa ravi.

Uuringus, mille eesmärk oli hinnata Mycapssa põhjustatud suurenenud soole läbilaskvuse kestust, täheldati paratsellulaarse läbilaskvuse suurenemist 2 tundi pärast Mycapssa manustamist ning see taastus algtasemele 5,5 tundi pärast Mycapssa manustamist. Mycapssa poolt põhjustatud läbilaskvus on selle aja jooksul täielikult pöörduv.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mycapssa efektiivsus ja ohutus akromegaaliaga patsientidel määrati kindlaks kolmes 3-etapilises kliinilises uuringus: 9-kuuline, randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrolliga uuring, millele eelnes 6-kuuline sissejuhataav etapp (OOC-ACM-302); 9-kuuline randomiseeritud topeltprime platseebokontrolliga uuring (OOC-ACM-303) ja 7-kuuline avatud, ravieelse kontrolliga uuring (CH-ACM-01). Kõik 3 uuringut olid vahetusuuringud akromegaaliaga patsientidel, kes olid reageerinud ravile süstitavate somatostatiini analoogidega. Kõik 3 uuringut hõlmasid vabatahtlikku

avatud jätkufaasi. Kõigis 3 uuringus oli Mycapssa algannus 40 mg (20 mg hommikul ja 20 mg õhtul). Mycapssa annust oli lubatud suurendada annuse tiitrimisel annuseni 60 mg (40 mg hommikul ja 20 mg õhtul) ja maksimaalse annuseni 80 mg ööpäevas (40 mg hommikul ja 40 mg õhtul), kuni patsiente peeti biokeemiliste tulemuste ja/või kliinilise hinnangu põhjal piisavalt kontrollituks. Seejärel säilitasid patsiendid oma sihtannuse kuni ravi lõpuni.

Uuring OOC-ACM-302

Aktiivse kontrolliga uuringus (OOC-ACM-302) alustasid 146 patsienti Mycapssa sissejuhatavat ravi tavapärase annustamisintervalli jooksul pärast viimast somatostatiini analoogi süsti. Keskmine IGF-1 algväärtus oli 0,9 korda suurem normi ülemisest piirist (*upper limit of normal*, ULN). 116 patsienti (79,5%) lõpetasid 6-kuulise sissejuhatava etapi; 30 patsienti (20,5%) ravi katkestati. Kõige sagedasemad põhjused, miks ravi sissejuhatavas etapis katkestati, olid ravi ebaõnnestumine (5,5%) ja kõrvalnähud (9,6%; enamasti kerged kuni mõõdukad seedetrakti kõrvaltoimed).

146 kaasatud patsiendist 92 patsienti (63,0%) lõpetasid sissejuhatava etapi ja olid biokeemiliselt kontrollitud (defineeritud kui IGF-1 $\leq$ 1,3 korda ULN ja GH $<$ 2,5 ng/ml). Need patsiendid randomiseeriti jätkama ravi Mycapssaga või naasma varasemale ravile süstitavate somatostatiini analoogidega.

Uuringu OOC-ACM-302 esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes olid kogu 9-kuulise randomiseeritud kontrollitud ravi (*randomised controlled treatment*, RCT) faasis biokeemiliselt kontrollitud. Patsienti loeti biokeemiliselt kontrollituks, kui kõigi IGF-1 hindamiste IGF-1 ajaliselt kaalutud keskmine RCT etapp oli $<$ 1,3 korda üle normi ülemise piiri.

90,9% Mycapssaga ravitud patsientidest ja 100% süstitavate somatostatiini analoogidega ravitud patsientidest olid biokeemiliselt kontrollitud kogu RCT etapi vältel. Esmane tulemusnäitaja vastas eelnevalt määratletud samaväärsuse kriteeriumile –20% (vt tabel 2).

Tabel 2. Uuringu OOC-ACM-302 esmased tulemusnäitajad

	Mycapssa (N = 55)	Süstitavad somatostatiini analoogid (N = 37)
Esmased analüüsid		
Biokeemiliselt kontrollitud ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Kohandatud proportsioonide erinevus ²	–9,1	
95% usaldusvahemik	(–19,9; 0,5)	

¹ Määratletud kui IGF-1 ajakaaluline keskmine kõigist IGF-1 hindamistest RCT etapis $<$ 1,3 korda ULN

² Kohandatud erinevus ja CI saadi stratifitseeritud M&N meetodil
CI = usaldusvahemik; IGF-1 = insuliinitaoline kasvufaktor 1; M&N = Miettinen & Nurminen;
RCT = randomiseeritud kontrollitud ravi; ULN = normi ülempiir

Tabel 3 sisaldab andmeid aktiivsete stimulatsiooni sümptomite kohta, mida on kirjeldatud OOC-ACM-302 uuringu sissejuhatava ja RCT etappide ajal.

Tabel 3. Aktiivse akromegaalia sümptomitega patsientide osakaal patsientide hulgas, kes osalesid uuringu OOC-ACM-302 randomiseeritud kontrolliga ravifaasis

	Sissetöötamise etapp		RCT etapp	
	Algtaseme sissejuhata vad süstitavad somatostatiini analoogid % (N = 92)	Sissejuhatuse lõpp Mycapssa % (N = 92)	RCT lõpp Süstitavad somatostatiini analoogid % (N = 37)	RCT lõpp Mycapssa % (N = 55)
Sümptom				
Liigesevalu	71	62	70	60
Jäsemete turse	47	33	41	42
Higistamine	50	42	54	38
Väsimus	75	64	65	64
Peavalu	50	48	43	53

RCT = randomiseeritud kontrollitud ravi

Uuring OOC-ACM-303

Platseebokontrolliga uuringus OOC-ACM-303 osales 56 patsienti. Keskmine IGF-1 algväärtus oli 0,8 korda ULN. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kohandatud somatostatiini annusega patsientide osakaal, kes säilitasid oma biokeemilise vastuse, mis määratleti sarnaselt kaasamiskriteeriumidele kui IGF-1 tase, mis oli 9-kuulise ravi lõpus ULN-ist väiksem või sellega võrdne. 58,2% Mycapssa'ga ravitud patsientidest ja 19,4% platseebot saanud patsientidest säilitasid biokeemiline vastuse ($p = 0,0079$; vt tabel 4).

Tabel 4. Uuringu OOC-ACM-303 esmased tulemusnäitajad

	Mycapssa (N = 28)	Platseebo (N = 28)
Säilitatud biokeemiline vastus ¹ , kohandatud proportsioonid ²	58,16	19,42
Kohandatud proportsioonide erinevus ²	38,74	
95% usaldusvahemik	(10,68; 59,90)	
p-väärtus	0,0079	

¹ Määratletud kui keskmine IGF-1 $\leq 1 \times$ ULN pärast 9-kuulist ravi. Varajast katkestamist peeti reageerimata jätmiseks.

² Kohandatud vastavalt ravirühmale, algtaseme SRL annusele ja IGF-1 algtasemele
CI = usaldusvahemik; IGF-1 = insuliinitaoline kasvufaktor 1; SRL = somatostatiini retseptori ligand; ULN = normi ülempiir

Uuring CH-ACM-01

Ravieelse kontrolliga uuringus CH-ACM-01 osales 151 patsienti. Keskmine IGF-1 algväärtus oli 0,9 korda ULN. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravile reageerinute osakaal 7-kuulise põhiravi etapi lõpus. Vastus määrati sarnaselt kaasamise kriteeriumidele, kus IGF-1 tase oli väiksem kui 1,3 korda ULN ja GH tase väiksem kui 2,5 ng/ml. Üldiselt reageeris põhiravi etapi lõpus 64,9% patsientidest (vt tabel 5).

Tabel 5. Uuringu CH-ACM-01 esmased tulemusnäitajad

	Mycopssa (N = 151)
Vastajaid ¹ , n (%)	98 (64,9)
Täpne 95% CI % ² jaoks	(58,4; 74,2)

¹ Määratletud kui IGF-1 < 1,3 korda ULN (kohandatud vastavalt vanusele ja soole) ja 2-tunnine integreeritud GH < 2,5 ng/ml pärast 7-kuulist ravi (LOCF analüüs)

² Saadud Clopper-Pearsoni (täpse) meetodiga

CI = usaldusvahemik; GH = kasvuhormoon; IGF-1 = insuliinitaoline kasvufaktor 1; LOCF = viimane edasi kantud vaatlus (*last observation carried forward*); ULN = normi ülempiir

Individaalsed käte, jalgade turse ja liigesevalu sümptomite skoorid näitasid põhiravi perioodi lõpus Mycapssa ravi ajal statistiliselt olulist paranemist võrreldes ravieelsega ja süstitavate somatostatiini analoogidega (vastavalt $p = 0,0165$ ja $p = 0,0382$).

Lapsed

Teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudselt manustatav oktreotiid imendub sooltest paratsellulaarsel teel. Ravimi koostises olevad ajutiselt läbilaskvust suurendavad abiained (TPE[®]) soodustavad oktreotiidi imendumist. Kasutades laktuloosi- mannitooli suhtarvu testi näidati kliinilises uuringus, et TPE abiained suurendavad imendumist soolest paratsellulaarse transpordi teel (vt lõik 4.5). Suurenenud läbilaskvus oli mööduv ja pöörduv (vt lõik 5.1).

Tervetel isikutel oli Mycapssa ühekordse suukaudse annuse (20 mg oktreotiidatsetaati) süsteemne ekspositsioon mõõdetuna AUC-ga 95% kuni 100% subkutaanse oktreotiidatsetaati (0,1 mg oktreotiidatsetaati) ühekordse annuse omast, mis näitab võrreldavat süsteemset saadavust. Oktreotiidi kõrgeim sisaldus (C_{max}) oli pärast suukaudset manustamist 22%...33% madalam kui subkutaansel manustamisel. Imendumisaeg oli pärast suukaudset manustamist pikem kui pärast subkutaanset manustamist; maksimaalne kontsentratsioon saavutati keskmiselt 1,67...2,5 tundi pärast suukaudset manustamist ja 0,5 tundi pärast subkutaanset manustamist.

Pärast Mycapssa ühekordset manustamist suurenes oktreotiidi süsteemne ekspositsioon tervetel k isikutel 3...40 mg annuste puhul proportsionaalselt. Akromegaaliaga patsientidel suurenes pärast Mycapssa 40 mg (20 mg kaks korda ööpäevas), 60 mg (40 mg hommikul/20 mg õhtul) ja 80 mg (40 mg kaks korda ööpäevas) pikaajalist manustamist oktreotiidi keskmine kontsentratsioon plasmas.

Toidu toime suukaudsele imendumisele

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus vähendas 20 mg Mycapssa manustamine koos toiduga imendumise ulatust ligikaudu 90%. Täissuuruses kõrge rasvasisaldusega eine 1 tund enne või 2 tundi pärast annuse manustamist, vähendas märkimisväärselt Mycapssa imendumist (vt lõik 4.2).

Kõikides 3-etapilistes uuringutes anti juhised võtta Mycapssa kapsleid vähemalt 1 tund enne või vähemalt 2 tundi pärast söömist.

Jaotumine

Subkutaanse süste järel on jaotusruumala 0,27 l/kg ja kogu keha kliirens 160 ml/min. Seundumine plasmavalkudega on 65%. Vererakkudega seondunud oktreotiidi kogus on ebaoluline.

Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast subkutaanset manustamist on 100 minutit. Suurem osa peptiidist eritub väljaheitega, samas uriiniga eritub ligikaudu 32% muutumatul kujul.

Poolväärtusaeg pärast Mycapssa ühekordset suukaudset manustamist oli sarnane subkutaansele manustamisele (vastavalt 2,66 tundi ja 2,27 tundi).

Akromegaaliaga patsientidel oli eliminatsioon pärast kroonilist manustamist veidi aeglasem kui tervetel vabatahtlikel, kusjuures keskmine näiv poolväärtusaeg tasakaalukontsentratsioonil oli annuste (20 mg, 40 mg, 60 mg ja 80 mg) vahel vahemikus 3,2...4,5 tundi. Patsientidel, kellel on tasakaalukontsentratsioon plasmas saavutatud, lõpeb eliminatsioon ligikaudu 48 tundi pärast viimast annust.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Raske neerukahjustusega isikute ekspositsioon (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] 15...29 ml/min/1,73 m²) ei erinenud oluliselt tervete isikute omast. Dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientide keskmine plasmakontsentratsioon oli kõrgem kui raske neerukahjustusega patsientidel, kelle maksimaalne plasmakontsentratsioon, ekspositsioon (AUC) ja poolväärtusaeg on kõrgemad, mis on kooskõlas neerukahjustuse mõjuga oktreotiidi ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksatsirroosiga patsientidel võib eliminatsioonivõime väheneda, kuid see ei vähene maksarasvtõvega patsientidel.

Oktreotiidi farmakokineetika oli pärast 10 mg või 20 mg Mycapssa manustamist stabiilse tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga (Child Pugh A või B) katsealustel võrreldav tervete vabatahtlike farmakokineetikaga (vt lõik 4.2). Child Pugh A või B haigusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Oktreotiidatsetaadi ägeda ja korduvannuse toksikoloogilise, genotoksilisuse, kantserogeensuse ja reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel ei näidanud inimestele mõjuvaid spetsiifilisi ohutusprobleeme.

Oktreotiidatsetaadi reproduktiivsusuuringud loomadel ei näidanud mingeid tõendeid teratogeensetest, mõjudest embrüole/lootele või muust mõjust reproduktiivsusele, mis tulenevad vanematel kasutatud oktreotiidi annustest kuni 1 mg/kg/ööpäevas. Rottide järglastel täheldati mõningast füsioloogilise kasvu pidurdumist, mis oli mööduv ja oli tingitud liigsest farmakodünaamilisest aktiivsusest põhjustatud GH inhibeerimisest (vt lõik 4.6).

Spetsiifilisi uuringuid noorte rottidega ei ole läbi viidud. Pre- ja postnataalsetes arenguuringutes täheldati kogu tiinuse ja laktatsiooniperioodi jooksul oktreotiidi saanud emaloomade esimese sugupõlve (F1) järglaste kasvu ja täisküpsemise aeglustumist. Isaste F1 järglaste puhul täheldati munandite hilinevad laskumist, kuid mõjutatud isaste F1 poegade viljakus jäi normaalseks. Seega olid ülalmainitud tähelepanekud mööduvad ja neid peeti GH inhibeerimise tagajärjeks.

Kantserogeensus/krooniline toksilisus

Rottidel, peamiselt paljudel isasloomadel, kes said oktreotiidatsetaati ööpäevastes subkutaansetes annustes kuni 1,25 mg/kg kehakaalu kohta, täheldati pärast 52, 104 ja 113/116 nädala möödumist nahaaluses süstekohas fibrosarkoome. Kohalikke kasvaja esines ka kontrollrühma rottidel, kuid nende kasvaja teket seostati fibroplaasia häirega, mille põhjustas süstekohtades püsiv ärritav toime,

mida võimendas happeline piimhappe/mannitooli vehiikul. See mittespetsiifiline koereaktsioon näis olevat iseloomulik just rottidele. Neoplaasiakahjustusi ei täheldatud ei hiirtel, kellele manustati 98 nädala jooksul iga päev subkutaanselt oktreotiidi annuseid kuni 2 mg/kg, ega koertel, keda raviti oktreotiidi igapäevaste subkutaansete annustega 52 nädala jooksul, ega *cynomolgus*-ahvidel, kellele manustati ööpäevas suukaudselt 20 mg oktreotiidi (oktreotiidi kapslitena) 9 kuu jooksul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon
Naatriumkaprülaat
Magneesiumkloriid
Polüsorbaat 80
Glütserüülmonokarülaat
Glütserüültrikaprülaat
Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)
Talk
Trietüülsitraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumvesinikkarbonaat
Naatriumlaurüülsulfaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C – 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Mycapssat võib hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 25 °C kuni 1 kuu, pärast mida tuleb ravim hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüklorotrifluoroetüleen [PCTFE]/polüetüleen [PE]/polüvinüülkloriid [PVC]-alumiiniumblistrid.

Pakendi suurus on 28 gastroresistentset kõvakapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Patsiente tuleb juhendada kapsleid ettevaatlikult blistrist eemaldama; patsiendid ei tohi kapslit keskelt pressida. Patsiente tuleb juhendada, et kui kapsel on murtud või katki, tuleb see ära visata ja võtta uus kapsel.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1690/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mycapssa 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid
oktreotiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab oktreotiidatsetaati koguses, mis vastab 20 mg oktreotiidile.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

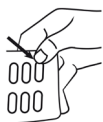
Gastroresistentne kõvakapsel
28 gastroresistentset kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Kuidas kapslit eemaldada:



Vajutage KERGET kapsli üla- või alaosa.



ÄRGE vajutage kapsli keskosale.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Kasutamise ajal võib Mycapssat hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 1 kuu.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1690/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Mycapssa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mycapssa 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid
oktreotiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave patsiendile

Mycapssa 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid oktreotiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekri.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mycapssa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mycapssa'i võtmist
3. Kuidas Mycapssa't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mycapssa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mycapssa ja milleks seda kasutatakse

Mycapssa sisaldab toimeainena oktreotiidi. Oktreotiid on somatostatiini, loodusliku aine, sünteetiline vorm, mis kontrollib inimese kasvuhormooni vabanemist. Oktreotiid toimib samamoodi nagu somatostatiin, kuid selle toime kestab kauem, mistõttu ei ole vaja seda nii sageli võtta.

Mycapssa't kasutatakse säilitusraviks akromegaaliaga täiskasvanutel, mille puhul organism toodab liiga palju kasvuhormooni. Seda kasutatakse patsientidel, kellel on juba tõestatud, et sellised ravimid nagu somatostatiin on neile kasulikud.

Tavaliselt reguleerib kasvuhormoon kudede, elundite ja luude kasvu. Akromegaalia korral põhjustab kasvuhormooni suurenenud tootmine (tavaliselt ajuripatsi mitte-vähkkasvaja tõttu) luude ja teatud kudede suurenemist ning selliseid sümptomeid nagu peavalu, liigne higistamine, käte ja jalgade tuimus, väsimus ja liigesevalu. Ravi Mycapssa'ga võib aidata sümptomeid leevendada.

2. Mida on vaja teada enne Mycapssa võtmist

Mycapssa't ei tohi võtta

- kui olete oktreotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Mycapssa võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

- **südame- või vereringeprobleemid**, sest ravim võib mõjutada teie südamelöökide sagedust ja regulaarsust.
- **sapipõie probleemid**. Oktreotiid võib põhjustada sapikivide moodustumist ja teie arst soovib selle kontrollimiseks ultraheliuuringuid, tavaliselt iga 6...12 kuu järel selle ravimiga ravimise ajal.
- **diabeet**, sest Mycapssa võib mõjutada teie veresuhkru taset. Pikaajalisel kasutamisel võib tekkida püsiv veresuhkru taseme tõus. Samuti on teatatud madalast veresuhkru tasemest. Seetõttu võib arst soovitada jälgida veresuhkru taset ja diabeediravi. Kui teil on 1. tüüpi diabeet ja teid ravitakse insuliiniga, võib osutuda vajalikuks Mycapssaga ravimise ajal teie annust vähendada.

- on kunagi esinenud **B12-vitamiini puudust**. Kui teil on esinenud B12-vitamiini puudust, võib arst Mycapssa ravi ajal teie B12-vitamiini taset kontrollida, sest see ravim võib vähendada B12-vitamiini taset veres.

Jälgimine ravi ajal

Ajuripatsi kasvavad, mis toodavad liigset kasvuhormooni ja põhjustavad akromegaaliat, võivad mõnikord laieneda, põhjustades tõsiseid tüsistusi, näiteks nägemisprobleeme. Mycapssa võtmise ajal on oluline jälgida kasvaja arenemist. Kui ilmnevad kasvaja arenemise tunnused, võib teie arst määrata teistsuguse ravi.

Teie arst kontrollib ravi ajal regulaarselt teie maksa toimimist ning Mycapssa ravi pikendamisel kontrollib arst ka teie kilpnäärme toimimist.

Lapsed ja noorukid

Mycapssa ei ole soovitatav lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest pole teada, kas see on selles vanuserühmas turvaline või tõhus.

Muud ravimid ja Mycapssa

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rääkige oma arstile, kui te võtate järgmisi ravimeid, mis võivad muuta Mycapssa toimet:

- ravimid, mis kontrollivad või vähendavad maohapet
- metoklopramiid: iivelduse ja oksendamise ravim
- loperamiid: kõhulahtisuse ravim

Samuti suhelge oma arstiga, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, mida võib Mycapssa kasutamine mõjutada. Kui te võtate neid ravimeid, võib teie arst kohandada nende ravimite annuseid:

- ravimid, mida nimetatakse beeta-blokaatoriteks ja mida kasutatakse kõrge vererõhu, südamehaiguste või muude haiguste raviks
 - ravimid, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ning mida kasutatakse kõrge vererõhu või südamehaiguste raviks
 - hüdroklorotiasiid: ravim kõrge vererõhu ja liigsest vedelikust põhjustatud kudede turse raviks
 - kinidiin: südame rütmihäirete ravim
 - lisinopriil: ravim kõrge vererõhu ja teiste südame- ja spetsiifiliste neeruhaiguste raviks
 - digoksiin: ravim südamenõrkuse ja ebaregulaarse südamepekslevuse raviks
 - ravimid vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu raviks
 - insuliin- või muud diabeediravimid
 - tsüklosporiin: ravim transplantaadi äratõukereaktsiooni pärssimiseks, raskete nahahaiguste, raskete silma- ja liigesepõletike raviks
 - bromokriptiin: Parkinsoni tõve ja teiste haiguste (nt hüpofüüsi kasvaja) raviks ja võõrutamist soodustav ravim
 - suukaudsed rasestumisvastased vahendid, nt rasestumisvastased tabletid: ravim raseduse vältimiseks või intensiivse menstruaalverejooksu raviks
- Mycapssa võib vähendada progestageeni sisaldavate suukaudsete hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Vältige Mycapssa võtmist raseduse ja imetamise ajal. See on ettevaatusabinõu, kuna Mycapssa kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal on vähe teavet.

Rasestumisvõimelised naised peavad Mycapssa ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga sobivaid meetodeid, sest Mycapssa võib vähendada progestageeni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Kui te kasutate selliseid rasestumisvastaseid vahendeid, soovitatakse teil Mycapssa võtmise ajal kasutada muid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid või kasutada varumeetodit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mycapssa ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Vältige siiski autojuhtimist ja masinate käsitlemist, kui teie reaktsioonivõime on vähenenud selliste kõrvaltoimete nagu pearinglus, nõrkus/väsimus või peavalu tõttu.

Mycapssa sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapsli kohta, s.t see on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Mycapssa't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav **algannus on 1 kapsel kaks korda ööpäevas.**

Teie haiguse piisavaks kontrollimiseks suurendab arst annust järk-järgult 1 kapsli kaupa ööpäevas kuni **maksimaalse** soovitatava ööpäevase annuseni **4 kapslit**. Teie arst kontrollib teie sümptomeid ja insuliinitaluvuse kasvufaktori sisaldust umbes iga 2 nädala järel pärast iga suurendamist, et kontrollida, kuidas teie keha reageerib uuele annusele ja leida teile sobiv annus.

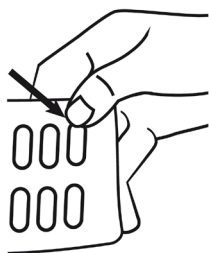
Teie arst kontrollib teie sümptomeid harvemini siis, kui te võtate tavalist ööpäevast annust. Nende kontrollide ajal veendub teie arst, et ravim toimib teile endiselt hästi.

Kasutamiseviis

Järgige ravimi võtmisel alati arsti juhiseid. Neelake kapslid tervelt alla koos klaasitäie veega vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast söömist. Soovitav on iga päev järgida Mycapssa võtmise rutiinset ajakava seoses toitumisega (võtke näiteks regulaarselt 1 tund enne hommikusööki ja vähemalt 2 tundi pärast õhtusööki).

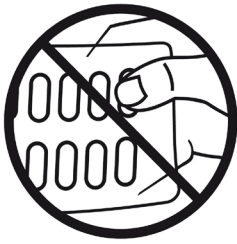
Kuidas eemaldada kapslit blistrist:

Vajutage KERGET kapsli üla- või alaosal.



ÄRGE vajutage kapsli keskosale. See võib seda kahjustada.

Kui kapsel on pragnunenud või katki, visake see ära (hävitage) ja eemaldage teine kapsel.



Kui te võtate Mycapssa't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud Mycapssa't rohkem kui ette nähtud, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Kui te unustate Mycapssa't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Manustage üks annus niipea, kui see teile meenub, kui see jäi võtmata vähemalt 6 tundi enne järgmist plaanilist annust. Vastasel juhul jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Mycapssa't kasutamise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata. Kui te lõpetate Mycapssa võtmise, võivad teie akromegaalia sümptomid taastuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekri.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeid võivad esineda järgmiste sagedustega:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- iiveldus
- suurenenud veresuhkru tase
- peavalu
- kõhukinnisus
- kõhutuul
- sapikivid

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pearinglus
- ebamugavustunne kõhus või puhitus või kõhu paistetust
- seedimatus
- mao limaskesta põletik
- maomahla tagasivoolust põhjustatud haigus
- oksendamine
- liigesevalu
- nõrkus, väsimus
- käte ja/või jalgade turse
- maksaensüümide taseme tõus
- veresuhkru madal tase
- värvunud väljaheide, pehme väljaheide
- isutus
- südame löögisageduse aeglustumine
- hingamisraskused
- liigne rasv väljaheites

- äge sapipõie põletik
- sapi paksenemine
- bilirubiini, punaste vereliblede lagunemisel tekkiva jääkprodukti, taseme tõus veres
- sügelus, lööve
- juuste väljalangemine
- kilpnäärme probleemid

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- jämesoole seina ebanormaalsete kotikeste põletik
- mao ja soole limaskesta põletik
- suu limaskesta herpes (haavandid)
- maksa veresoonte mitteagressiivne kasvaja
- vere valgeliblede arvu vähenemine
- isu vähenemine
- suhkurtõbi
- dehüdratsioon
- triglütseriidide (rasva) kõrge sisaldus veres
- rahutus
- ärevus
- depressioon, desorientatsioon, muutunud meeleolu, meeleolu kõikumine
- kuulmishallutsinatsioonid, visuaalsed hallutsinatsioonid
- unehäired
- valu, tuimus ja kipitus randmes või käes
- tähelepanuhäired
- maitsehäired
- mälukaotus
- ebanormaalsed aistingud, nagu puudutustunne, põletustunne, kipitus, kihelus ja sügelus
- nõrkus
- blokeeritud siinustest tingitud peavalu
- uimasus
- vappumine
- pisaravoolu suurenemine
- ebaregulaarne südamegevus, kiire südamegevus
- äkiline nahapunetus ja tulitav tunne
- madal vererõhk
- nina sisemise limaskesta kahjustus, kurgu ärritus
- äge pankrease põletik
- sooletegevuse muutus
- suukuivus
- roojapidamatus, suurenenud väljaheide
- sagenenud roojamine
- mao ja soolestiku häired, näiteks motoorika häired
- veritsevad hemorroidid (veenikomud)
- valu neelamisel
- häire nimelga ahhalaasia, mis võib põhjustada söögitoru alumise sulgurlihase suletuks jäämist, mis põhjustab neelamisraskusi
- kõrvasüljenäärme laienemine
- soole mittetäieliku tühjenemise tunne
- takistus sapijuhas
- naha, siseorganite ja/või silmavalgete kollasus
- kaebused pärast sapipõie kirurgilist eemaldamist, mida nimetatakse koletsüstektoomia järgseks sündroomiks
- sapipõie atakk, sapipõie häire
- rasvmaks
- allergiline nahapõletik
- suurenenud higistamine
- ülemäärased kehakarvad

- valu, nagu seljavalu, luuvalu, küljevalu, kubemevalu
- liigeste tursumine
- lihasspasmid
- ebamugavustunne või valu lihastes ja luustikus
- käsivarre- ja säärevalu
- pehmete kudede turse
- ebanormaalne või halb enesetunne
- kehatemperatuuri muutuse tunne
- tundlikkus
- janu
- kahin südames
- kaalu tõus või langus
- veres on suurenenud järgmiste ainete osakaal:
 - kreatiinfosfokinaas
 - kreatiniin
 - laktaatdehüdrogenaas
 - urea
 - insuliinitaoline kasvufaktor
 - lipaas
 - türoksiin

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- südamehäired
- kasvuhormooni taseme tõus veres
- madal trombotsüütide arv, mis võib põhjustada verevalumeid või verejooksu
- rasked allergilised reaktsioonid või muud allergilised reaktsioonid.
- ebanormaalnesüdamerütmid
- maksapõletik
- vähenenud sapivool
- kollatõbi
- nõgeslööve

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mycapssa't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterkarbil pärast kõlblikkusaega EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C – 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Mycapssa't võib hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 25 °C kuni 1 kuu, pärast mida tule ravim hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mycapssa sisaldab

- Toimeaine on oktreotiid. Üks kapsel sisaldab oktreotiidatsetaati, mis vastab 20 mg oktreotiidile.
- Teised koostisosad on povidoon, naatriumkaprülaat, magneesiumkloriid, polüsorbaat 80, glütserüülmonokaprülaat, glütserüültrikaprülaat, želatiin, titaandioksiid (E171), metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), talk, trietüülkolloidhape, anhidroosne tsitraat, naatriumvesinikkarbonaat, naatriumlaurüülsulfaat (vt lõik 2 „Mycapssa sisaldab naatriumi“).

Kuidas Mycapssa välja näeb ja pakendi sisu

Mycapssa on valged gastroresistentsed kõvakapslid. Need on pakitud plast-/alumiinium blisterpakendisse.

Pakendi suurus: 28 gastroresistentset kõvakapslit

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.