

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Mycapssa 20 mg magasýrupolin hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur octreotid asetat sem jafngildir 20 mg af octreotidi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolið hart hylki (magasýrupolið hylki)

Hvít, sýruhjúpuð hörð gelatínhylki af stærð 0

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mycapssa er ætlað til viðhaldsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með æsavöxt (acromegaly) sem hafa svarað og þolað meðferð með sómatóstatín hliðstæðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hefja má meðferð hvenær sem er eftir síðustu inndælingu með sómatóstatínhliðstæðu og áður en næsta inndæling hefst átt að vera gefin. Hætta skal gjöf með sómatóstatínhliðstæðu til inndælingar. Hefja skal meðferð með 40 mg á dag, gefin sem 20 mg tvisvar á dag. Meðan á skammtaaðlögun stendur skal hafa eftirlit með gildum insulínlíks vaxtarþáttar 1 (IGF-1) og teiknum og einkennum sjúklingsins á 2 vikna fresti eða samkvæmt mati læknis, byggt á því hvaða skammtaaðlögun ætti íhuga. Skammtinn á að auka daglega í 20 mg skrefum til að ná fram fullnægjandi meðhöndlun. 60 mg dagskammt á að gefa sem 40 mg að morgni og 20 mg að kvöldi. 80 mg dagskammt á að gefa sem 40 mg að morgni og 40 mg að kvöldi. Ráðlagður hámarksskammtur er 80 mg á dag.

Hjá sjúklingum sem fá stöðugan skammt af Mycapssa skal hafa eftirlit með IGF-1 og meta einkenni reglulega samkvæmt mati læknis.

Íhuga skal að hætta meðferð með Mycapssa og skipta yfir í meðferð með annarri sómatóstatín hliðstæðu ef IGF1-gildum er ekki viðhaldið eftir meðferð með ráðlagða hámarksskammtinum 80 mg á dag eða ef sjúklingurinn þolir ekki meðferð með Mycapssa.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur af Mycapssa gleymist skal taka skammtinn eins fljótt og auðið er og a.m.k. 6 klst. fyrir næsta áætlaða skammt, að öðrum kosti á ekki að taka skammtinn sem gleymdist.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar vísbendingar hafa komið fram um skert þol eða þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum sem fá meðferð með octreotidi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með Child Pugh A eða B. Sjúklingar með Child Pugh C hafa ekki verið rannsakaðir, ráðlagt er að hafa náð eftirlit með þessum sjúklingum þegar meðferð með Mycapssa er hafin.

Hjá sjúklingum með skorpulífur getur helmingunartími lyfsins lengst, sem krefst aðlögunar á viðhaldsskammtinum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi.

Marktæk aukning er á útsetningu fyrir octreotidi hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD). Sjúklingar með ESRD skulu byrja á að taka 20 mg af Mycapssa daglega. Aðlaga skal viðhaldsskammtinn út frá IGF1-gildum, teiknum og einkennum og þoli sjúklingsins.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Mycapssa hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Mycapssa hylki á að gleypa í heilu lagi með vatnsglasi, a.m.k. einni klukkustund fyrir eða a.m.k. 2 klukkustundum eftir neyslu matar. Til að lágmarka breytileika hjá hverjum sjúklingi er ráðlagt að taka Mycapssa hylki reglulega í tengslum við mat á hverjum degi (t.d. skal taka Mycapssa reglulega a.m.k. einni klukkustund fyrir morgunverð og a.m.k. 2 klukkustundum eftir kvöldverð) (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Þar sem æxli í heiladingli sem seyta vaxtarhormóni geta stundum stækkað og valdið alvarlegum fylgikvillum (t.d. sjónsviðsskerðingu), er nauðsynlegt að hafa náð eftirlit með öllum sjúklingum. Ef vísbendingar um stækkun æxlis koma fram, gæti verið ráðlagt að beita öðrum aðferðum.

Ávinningur af meðferðinni hvað varðar lækkuð gildi vaxtarhormóns og að ná fram eðlilegri þéttni IGF-1 hjá kvenkyns sjúklingum með æsavöxt getur hugsanlega endurvakið friðsemi. Ráðleggja skal kvenkyns sjúklingum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn, ef þörf krefur, meðan á meðferð með octreotidi stendur (sjá kafla 4.6).

Hafa skal eftirlit með starfsemi skjaldkirtils hjá sjúklingum sem fá langtíma meðferð með octreotidi.

Hafa skal eftirlit með starfsemi lifrar meðan á meðferð með octreotidi stendur.

Tilvik tengd hjarta- og æðasjúkdómum

Tilkynt hefur verið um hægslátt og sláttarglöp tengd gátta- og sleglahnúti (sjá kafla 4.8).

Skammtaaðlögun lyfja eins og betablokka, kalsíumgangaloka eða lyfja sem stýra jafnvægi vökva og blóðsalta getur verið nauðsynleg (sjá kafla 4.5).

Gallblaðra og tengd tilvik

Tilkynnt hefur verið um gallsteinaveiki meðan á meðferð með octreotidi stendur og hún er hugsanlega tengd gallblöðrubólgu (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningur hefur að auki verið greint frá tilvikum gallrásabólgu sem fylgikvilla gallsteinaveiki hjá sjúklingum sem fá inndælingar með octreotidi.

Mælt er með ómskoðun á gallblöðru með u.þ.b. 6 til 12 mánaða millibili meðan á meðferð með Mycapssa stendur.

Glúkósaefnaskipti

Vegna hamlandi verkunar octreotids á vaxtarhormón, glúkagon og insúlín getur það haft áhrif á sykurstjórnun. Dregið getur úr sykurþoli eftir máltíð. Í sumum tilvikum getur komið fram viðvarandi blóðsykurshækkun vegna langtíma notkunar eins og tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem fá meðferð með octreotidi undir húð. Einnig hefur verið greint frá blóðsykurslækkun.

Insúlínþörf sjúklinga með sykursýki af tegund I getur minnkað við gjöf octreotids. Hjá sjúklingum sem ekki eru með sykursýki eða eru með sykursýki af tegund II og eru með insúlínforða sem er að hluta til óskertur, getur gjöf octreotids leitt til hækkunar á blóðsykri eftir máltíð. Því er ráðlagt að hafa eftirlit með sykurþoli og sykursýkismeðferð.

Næring

Octreotid getur valdið breytingum á frásogi fitu úr fæðu hjá sumum sjúklingum.

Lækuð gildi B12-vítamíns og óeðlileg Schillings-próf hafa sést hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með octreotidi. Ráðlagt er að hafa eftirlit með gildum B12-vítamíns meðan á meðferð með Mycapssa stendur hjá sjúklingum með sögu um B12-vítamínskort.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á Mycapssa

Komið hefur í ljós að samhliðagjöf Mycapssa og esómeprazóls dregur úr aðgengi Mycapssa. Lyf sem breyta sýrustigi í efri hluta meltingarvegar (t.d. aðrir prótónpumpuhemlar, H₂-viðtakablokkar og sýrubindandi lyf) geta breytt frásogi Mycapssa og valdið minnkuðu aðgengi. Samhliðagjöf Mycapssa og prótónpumpuhemla, H₂-viðtakablokka eða sýrubindandi lyfja getur valdið því að hækka þurfi skammta Mycapssa.

Samhliðagjöf Mycapssa og metóklópramíðs olli meðaltalslækkun á C_{max} fyrir octreotid um u.þ.b. 5 % og AUC um u.þ.b. 11 %. Títtra skal Mycapssa samkvæmt ábendingum um klínísk/lífefnafræðileg áhrif.

Samhliðagjöf Mycapssa og lóperamíðs lækkaði C_{max} fyrir octreotid að meðaltali um u.þ.b. 9 % og AUC um u.þ.b. 3 %. Títtra skal Mycapssa samkvæmt ábendingum um klínísk/lífefnafræðileg áhrif.

Áhrif Mycapssa á önnur lyf

Margs konar verkunarhættir eins og hömlun cýtókróm P450 ensíma vegna bælingar á vaxtarhormóni, seinkun á magatæmingu eða hugsanlega auknu gegndræpi í sumum tilfellum, eiga þátt í lyfjamilliverkunum. Því geta lyfjamilliverkanir verið mismunandi á milli lyfja. Af þeim sökum á að nota önnur lyf sem hafa þröngan meðferðarstuðul með varúð og aðlaga skammta eftir þörfum.

Sýnt var fram á í klínískri rannsókn með prófun á hlutföllum laktúlósa og mannitóls að hjálparefni skammvirkis gegndræpisauka (e. transient permeability enhancer, TPE®) í lyfjablöndunni juku frásog octreotids í þörmum með flutningi milli frumna (sjá kafla 5.1). Engar rannsóknir voru gerðar á milliverkunum við önnur lyf sem flutt eru um millifrumuleiðina (paracellular route) (t.d. alendronat eða desmópressín).

Skammtaaðlögun lyfja eins og betablokka, kalsíumgangaloka eða lyfja sem stýra jafnvægi vökva og blóðsalta getur verið nauðsynleg við samhliðagjöf Mycapssa (sjá kafla 4.4).

Samhliðagjöf hýdróklórótíazíðs (HCTZ) og Mycapssa leiddi til 9 % lækkunar á C_{max} og 19 % lækkunar á $AUC_{(0-5)}$ fyrir HCTZ. Skammtaaðlögun HCTZ getur verið nauðsynleg.

Skammtaaðlögun insúlíns og sykursýkislyfja getur verið nauðsynleg þegar Mycapssa er gefið samhliða (sjá kafla 4.4).

Samhliðagjöf metformíns og Mycapssa leiddi ekki til marktækra breytinga á snemmbúinni útsetningu fyrir metformíni.

Komið hefur í ljós að octreotid dregur úr frásogi ciklósporíns í þörmum (71 % lækkun á C_{max} og 63 % lækkun á $AUC_{(inf)}$). Skammtaaðlögun ciklósporíns getur verið nauðsynleg.

Komið hefur í ljós að inndælingar með octreotidi seinka frásogi címetidíns í þörmum. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum címetidíns.

Samhliðagjöf octreotid inndælinga og brómókríptíns eykur aðgengi brómókríptíns. Skammtaaðlögun brómókríptíns getur verið nauðsynleg.

Samhliðagjöf lísínópríls og Mycapssa eykur aðgengi lísínópríls (50 % hækkun á C_{max} og 40 % hækkun á $AUC_{(0-12)}$). Skammtaaðlögun lísínópríls getur verið nauðsynleg þegar Mycapssa er gefið samhliða.

Komið hefur í ljós að samhliðagjöf digoxíns og Mycapssa dregur úr frásogshraða digoxíns.

Samhliðagjöf levónorgestrels og Mycapssa dregur úr aðgengi levónorgestrels (38 % lækkun á C_{max} og 24 % lækkun á $AUC_{(0-5)}$), sem getur dregið úr virkni getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda prógestógen (sjá kafla 4.6).

Samhliðagjöf warfaríns og Mycapssa leiddi ekki til marktækra breytinga á snemmbúinni útsetningu fyrir warfaríni.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal kvenkyns sjúklingum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn, ef þörf krefur, meðan á meðferð með octreotidi stendur (sjá kafla 4.4).

Samhliðagjöf Mycapssa og levónorgestrels dregur úr aðgengi levónorgestrels (sjá kafla 4.5). Minnkað aðgengi getur hugsanlega dregið úr virkni getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda prógestógen. Ráðleggja skal konum að nota aðra getnaðarvörn án hormóna eða aðferð til vara þegar Mycapssa er notað með getnaðarvarnarlyfjum til inntöku.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar (færri en 300 þunganir) liggja fyrir um notkun octreotids á meðgöngu og í u.þ.b. þriðjungi þessara tilvika er útkoma þungunar óþekkt. Meirihluti tilkynninga bárust eftir notkun octreotids eftir markaðssetningu og meira en 50 % útsettra þungana sem greint var frá var hjá sjúklingum með æsavöxt. Flestar konur voru útsettar fyrir octreotidi á fyrsta þriðjungi meðgöngu í skömmtum á bilinu 100-1.200 míkrogrömm á dag af octreotidi undir húð eða 10-40 mg á mánuði af octreotidi með forðaverkun. Greint var frá meðfæddum afbrigðileika í u.þ.b. 4 % tilvika þungana þar sem útkoman var þekkt. Enginn grunur er um orsakatengsl við octreotid í þessum tilvikum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Mycapssa á meðgöngu (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort octreotid skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að octreotid skilst út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Mycapssa.

Frjósemi

Ekki er þekkt hvort octreotid hefur áhrif á frjósemi hjá mönnum. Seinkun á því að eistu gengu niður kom fram hjá karlkyns afkvæmum mæðra sem fengu meðferð meðan á meðgöngu og mjólkurgjöf stóð. Octreotid skerti hins vegar ekki frjósemi hjá karl- og kvenrottum í skömmtum allt að 1 mg/kg líkamsþyngdar á dag (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mycapssa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla ef þeir finna fyrir sundli, þröttleysi/þreytu eða höfuðverk meðan á meðferð með Mycapssa stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um meðan á meðferð með Mycapssa stendur eru einkum vægir eða miðlungsalvarlegir meltingarfærakvillar, þar sem oftast hefur verið tilkynnt um kviðverk, niðurgang og ógleði. Þekkt er að heildartíðni aukaverkana í meltingarvegi lækkar með tímanum við áframhaldandi meðferð.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkunum sem taldar eru upp hér fyrir neðan hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum og reynslu af öryggi octreotids eftir markaðssetningu.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokki samkvæmt eftirfarandi tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Tafla yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Reynsla af öryggi eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sarpbólga, maga- og garnabólga, maga- og garnabólga af völdum veiru, áblástur í munni	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			Blóðæðaæxli í lifur	
Blóð og eitlar			Hvítfrumnafæð	Blóðflagnafæð*
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmi*, ofnæmi/ofnæmisviðbrögð*
Innkirtlar		Skjaldvaka-brestur*, skjaldkirtils-sjúkdómur (t.d. minnkað stýrihormón skjaldkirtils, minnkað heildarmagn T4 og minnkað fritt T4)*		
Efnaskipti og næring	Blóðsykurs-hækkun**	Blóðsykurs-lækkun**, skertur fastandi blóðsykur**, lystarleysi*	Minnkuð matarlyst, sykursýki, þríglýseríðhækkun í blóði, vessaþurrð*	
Geðræn vandamál			Æsingur, kvíði, þunglyndi, vistarfíring, ofheymir, ofsjónir, svefnleysi, skapbreytingar, skapsveiflur	
Taugakerfi	Höfuðverkur* *	Sundl	Sviðatilfinning, heilkenni úlnliðsganga, athyglisröskun, bragðtruflun, snertiskynsminnkun, minnisskerðing, náladofi, yfirliðstilfinning, skútahöfuðverkur, svefndrungi, skjálfti	
Augu			Aukin táraseyting	
Eyru og vöfundarhús			Svimi	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Reynsla af öryggi eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt)
Hjarta		Hægsláttur**	Sláttarglöp tengd gátta- og sleglahnúti, hraðtaktur*	Hjartasjúkdómur, sláttarglöp*
Æðar			Andlitsroði, lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði*	Nefslímukvilli, erting í koki	
Meltingarfæri	Kviðverkur, niðurgangur, ógleði, hægðatregða*, vindgangur**	Meltingartruflun, uppköst, uppþemba*, fituhægðir*, mjúkar hægðir**, mislitar hægðir**, óþægindi í kvið, þaninn kviður, magabólga, vélindabakflæði ssjúkdómur	Bráð brisbólga, breyting á hægðavenjum, munnþurrkur, hægðaleki, aukioð magn hægða, tíðar hægðir, meltingarfæraröskun, hreyfanleikaröskun í meltingaryegi, blæðing frá gyllinæð, kyngingarsársauki, vélindalokakrampi, endaparmskveisa	
Lifur og gall	Gallsteinaveiki**	Gallblöðrubólga**, gallleðja (biliary sludge)*, gallrauðablæði*	Gallrásarteppa, gula, heilkenni eftir gallblöðrunám (post cholecystectomy syndrome), gallkveisa, gallblöðruröskun, lifrarfituhrörnun	Bráð lifrabólga án gallteppu*, gallteppu-lifrabólga*, gallteppa*, gallteppubólga vegna gulu*
Húð og undirhúð		Kláði**, útbrot**, hárlos*	Ofnæmishúðbólga, ofsvitnun, ofhæring	Ofsakláði*
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir	Bakverkur, beinverkir, verkir í síðu, verkir í nára, þroti í liðum, vöðvakrampar, óþægindi í stoðkerfi, stoðkerfisverkir, vöðvaverkir, verkir í útlím, þroti í mjúkvæf.	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað ¹		Þróttleysi, þreyta, þroti í útlímum	Óeðlileg líðan, tilfinning um breytingu á líkamshita, lasleiki, verkir, viðkvæmni, þorsti	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Reynsla af öryggi eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt)
Rannsóknaniðurstöður		Hækkuð lifrarpróf ²	Hækkuð gildi kreatínfosfókinasa í blóði, hækkuð gildi kreatíníns í blóði, hækkuð gildi laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkuð gildi þvagefnis í blóði, aukahljóð í hjarta, óreglulegur hjartsláttur, hækkuð gildi insúlíníks vaxtarþáttar, hækkuð gildi lípasa, hækkuð gildi týroxíns, þyngdartap, þyngdaraukning	Hækkuð gildi vaxtarhormóns í blóði

* Þessar aukaverkanir komu ekki fram við notkun Mycapssa. Tíðni þeirra var ákvörðuð á grundvelli gagna um octreotid til inndælingar

** Mjög algengar eða algengar aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um við notkun octreotids til inndælingar samanborið við Mycapssa

¹ Tilkynnt var um aukaverkanir á stungustað sem mjög algengar aukaverkanir við notkun inndælanlegs octreotids. Þar sem Mycapssa er eingöngu ætlað til inntöku er þessi aukaverkun ekki með í töflunni

² Tilkynnt var um hækkuð gildi transamínasa sem algenga aukaverkun við notkun octreotids til inndælingar og tilkynnt var um hækkuð gildi alkálísks fosfatasa og gammaglútamýl transferasa eftir markaðssetningu lyfsins (tíðni ekki þekkt)

Lýsing á völdum aukaverkunar

Gallblaðra og tengd viðbrögð

Sýnt hefur verið fram á að sómatóstatín hliðstæður hamla samdráttarhæfni gallblöðru og draga úr seytingu galls, sem getur leitt til afbrigðileika í gallblöðru eða gallblöðruleðju. Ef gallsteinar myndast eru þeir yfirleitt án einkenna. Gallsteina sem valda einkennum á að meðhöndla annaðhvort með því að leysa þá upp með gallsýrum eða fjarlægja þá með aðgerð.

Hjartasjúkdómar

Hægláttur er algeng aukaverkun sómatóstatín hliðstæðna. Breytingar á hjartalínuriti sem hafa komið fram með octreotíði eru m.a. lenging QT-bils, öxulskekkja, snemmbúin endurskautun, lág spennan, R/S-víxlun, snemmbúinn R-toppur og ósértækar breytingar á ST-T bylgju. Tengsl þessara tilvika og octreotids hafa ekki verið staðfest, því að margir þessara sjúklinga eru með undirliggjandi hjartasjúkdóma (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um takmarkaðan fjölda ofskömmunar octreotid til inndælingar fyrir slysi hjá fullorðnum og börnum. Hjá fullorðnum voru skammtarnir á bilinu 2.400-6.000 míkrogrömm á dag, gefnir með samfelldu innrennsli (100-250 míkrogrömm/klst.) eða undir húð (1.500 míkrogrömm þrisvar á dag). Aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru taktruflun, lágþrýstingur, hjartastopp,

súrefnisshortur í heila, brisbólga, lifrarfituhrörnun, niðurgangur, slappleiki, svefnhöfði, þyngdartap, lifrarstækkun og mjólkursýrublóðsýring.

Hjá börnum voru skammtarnir á bilinu 50-3.000 míkrogrömm á dag, gefnir með samfelldu innrennsli (2,1-500 míkrogrömm/klst.) eða undir húð (50-100 míkrogrömm). Eina aukaverkunin sem tilkynnt var um var væg blóðsykurshækkun.

Ekki hefur verið tilkynnt um neinar óvæntar aukaverkanir hjá krabbameinssjúklingum sem fengu octreotid undir húð í skömmunum 3.000-30.000 míkrogrömm á dag í skiptum skömmum.

Meðferð við ofskömmun er einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hormón heiladinguls og undirstúku og hliðstæður þeirra, sómatóstatín og hliðstæður, ATC-flokkur: H01CB02

Verkunarháttur

Octreotid er samtengd oktapeptíðafleiða náttúrulegs sómatóstatíns með svipuð lyfjafræðileg áhrif en umtalsvert lengri verkunartíma. Það hindrar afbrigðilega aukningu á seytingu vaxtarhormóns, peptíða og serótóníns sem myndast í maga-garna-bris (GEP) innkirtlakerfinu.

Hjá dýrum er octreotid öflugari hemill á losun vaxtarhormóns, glúkagons og insúlíns heldur en sómatóstatín og er sértækara fyrir bælingu vaxtarhormóns og glúkagons.

Hjá heilbrigðum einstaklingum hefur verið sýnt fram á að octreotid hamlar:

- losun vaxtarhormóns sem örvast af argínini og blóðsykurslækkun af völdum áreynslu og insúlíns,
- losun insúlíns, glúkagons, gastríns og annarra peptíða úr GEP-innkirtlakerfinu eftir máltíðir auk losunar insúlíns og glúkagons af völdum argíníns,
- losun skjaldvakakveikju (TSH) sem örvast af skjaldvakaforkveikju (TRH).

Ólíkt sómatóstatíni hamlar octreotid frekar seytingu vaxtarhormóns en insúlíns og notkun þess veldur ekki ofseytingu hormóna eftir að notkun er hætt (rebound) (þ.e. vaxtarhormóns hjá sjúklingum með æsavöxt).

Lyfhrif

Í rannsóknum með stökum skömmum sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom fram hömlun á vaxtarhormóni hjá öllum þátttakendum sem fengu Mycapssa, samanborið við gildi vaxtarhormóns áður en þeir fengu Mycapssa.

Í rannsókn sem hönnuð var til að meta tímalengd aukins gegndræpis í þörmum af völdum Mycapssa kom fram aukning á gegndræpi á milli frumna (paracellular) 2 klst. eftir gjöf Mycapssa, sem náði upphafsgildi á ný 5,5 klst. eftir gjöf Mycapssa. Gegndræpi af völdum Mycapssa er afturkræft að fullu innan þessa tímaramma.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Mycapssa hjá sjúklingum með æsavöxt var staðfest í þremur 3. fasa klínískum rannsóknum: 9 mánaða slembiraðaðri, opinni rannsókn með virkum samanburði í kjölfar 6 mánaða undirbúningsfasa (run-in) (OOC-ACM-302); 9 mánaða slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (OOC-ACM-303) og 7 mánaða, opinni rannsókn með samanburði við

upphafsgildi (CH-ACM-01). Allar þrjár rannsóknirnar voru skiptirannsóknir (switch studies) hjá sjúklingum með æsavöxt sem höfðu svarað meðferð með sómatóstatín hliðstæðum til inndælingar. Allar rannsóknirnar þrjár innihéldu valfrjálsa opna framlengingarfasa. Í öllum þremur rannsóknunum var upphafsskammtur Mycapssa 40 mg (20 mg að morgni og 20 mg að kvöldi). Leyfilegt var að hækka skammta Mycapssa meðan á skammtastillingu stóð upp í 60 mg (40 mg að morgni og 20 mg að kvöldi) og í hámarksskammtinn 80 mg á dag (40 mg að morgni og 40 mg að kvöldi) þar til sjúklingar voru metnir nægilega vel meðhöndlaðir á grundvelli lífefnafræðilegra niðurstaðna og/eða klíníks mats. Sjúklingar héldu síðan áfram að fá marksskammtinn fram að lokum meðferðar.

Rannsókn OOC-ACM-302

Í rannsókninni með virkum samanburði (OOO-ACM-302) hófu 146 sjúklingar undirbúningsmeðferð með Mycapssa á venjulegu skammtabili samkvæmt síðustu inndælingu með sómatóstatín hliðstæðu. Meðalupphafsgildi IGF-1 var 0,9-föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN). Alls luku 116 sjúklingar (79,5 %) 6 mánaða undirbúningsfasanum, 30 sjúklingar (20,5 %) hættu í rannsókninni. Algengustu ástæðurnar fyrir því að sjúklingar hættu í rannsókninni meðan á undirbúningsfasanum stóð voru meðferðarbrestur (5,5 %) og aukaverkanir (9,6 %, einkum vægar eða miðlungsalvarlegar aukaverkanir í meltingarvegi).

Af 146 sjúklingum sem tóku þátt luku 92 sjúklingar (63,0 %) undirbúningsfasanum og náðu lífefnafræðilegum viðmiðum (skilgreint sem $IGF-1 \leq 1,3$ -föld ULN og vaxtarhormón $< 2,5$ ng/ml). Þessum sjúklingum var slembiraðað til að halda áfram meðferð með Mycapssa eða hefja aftur fyrir meðferð með sómatóstatín hliðstæðum til inndælingar.

Aðalendapunktur verkunar í rannsókn OOC-ACM-302 var hlutfall sjúklinga sem náðu lífefnafræðilegum viðmiðum í 9 mánaða slembiröðuðum meðferðarfasa með samanburði. Metið var að sjúklingur næði lífefnafræðilegum viðmiðum ef tímavegið meðaltal IGF-1 fyrir allt mat á IGF-1 í slembiraðaða meðferðarfasanum með samanburði var $< 1,3$ -föld ULN.

90,9 % sjúklinga sem fengu Mycapssa samanborið við 100 % sjúklinga sem fengu meðferð með sómatóstatín hliðstæðum til inndælingar náðu lífefnafræðilegum viðmiðum í slembiraðaða meðferðarfasanum með samanburði. Aðalendapunkturinn uppfyllti fyrirfram tilgreint -20 % viðmið fyrir verkun sem er ekki lakari (non-inferiority) (sjá töflu 2).

Tafla 2: Niðurstöður fyrir aðalendapunkt rannsóknar OOC-ACM-302

	Mycapssa (N = 55)	Inndælanlegar sómatóstatín hliðstæður (N = 37)
Frumgreining		
Náðu lífefnafræðilegum viðmiðum ¹ , n (%)	50 (90,9)	37 (100)
Munur á leiðréttum hlutföllum ²	-9,1	
95 % CI	(-19,9; 0,5)	

¹ Skilgreint sem tímavegið meðaltal IGF-1 fyrir allt mat á IGF-1 í slembiraðaða meðferðarfasanum með samanburði $< 1,3$ -föld ULN

² Leiðréttur munur og CI voru fengin með lagskiptu M&N-aðferðinni

CI = öryggisbil; IGF-1 = insúlínlíkur vaxtarþáttur 1; M&N = Miettinen & Nurminen; ULN = efri mörk eðlilegra gilda

Tafla 3 sýnir gögn um virk einkenni æsavaxtar sem tilkynnt var um í undirbúnings- og slembiröðuðum meðferðarfösum með samanburði OOC-ACM-302 rannsóknarinnar.

Tafla 3: Hlutfall sjúklinga með virk einkenni æsavaxtar af sjúklingum sem tóku þátt í slembiröðuðum meðferðarfasa með samanburði í rannsókn OOC-ACM-302

	Undirbúningsfasi		Slembiraðaður meðferðarfasa með samanburði	
	Inndælanlegar sómatóstatín hliðstæður við upphaf undirbúningsfasans % (N = 92)	Lok undirbúningsfasans Mycapssa % (N = 92)	Lok slembiraðaðrar meðferðar með samanburði Inndælanlegar sómatóstatín hliðstæður % (N = 37)	Lok slembiraðaðrar meðferðar með samanburði Mycapssa % (N = 55)
Einkenni				
Liðverkir	71	62	70	60
Þroti í útlimum	47	33	41	42
Svitnun	50	42	54	38
Þreyta	75	64	65	64
Höfuðverkur	50	48	43	53

Rannsókn OOC-ACM-303

Rannsóknin með samanburði við lyfleysu, OOC-ACM-303, tók til 56 sjúklinga. Meðalupphafsgildi IGF-1 var 0,8-föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN). Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga, aðlagð að skammti sómatóstatíns, sem viðhéldu lífefnafræðilegum viðmiðu, og var skilgreindur á svipaðan hátt og inntökuskilyrðin, sem IGF-1 gildi minna en eða jafnt og ULN í lok 9 mánaða meðferðar. Alls viðhéldu 58,2 % sjúklinga sem fengu Mycapssa lífefnafræðilegum viðmiðum samanborið við 19,4 % sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p = 0,0079$; sjá töflu 4).

Tafla 4: Niðurstöður fyrir aðalendapunkt rannsóknar OOC-ACM-303

	Mycapssa (N = 28)	Lyfleysa (N = 28)
Lífefnafræðilegum viðmiðum viðhaldið ¹ , leiðrétt hlutföll ²	58,16	19,42
Munur á leiðréttum hlutföllum ²	38,74	
95 % CI	(10,68; 59,90)	
p-gildi	0,0079	

¹ Skilgreint sem meðaltal $IGF-1 \leq 1 \times ULN$ eftir 9 mánaða meðferð. Ef sjúklingur hætti snemma í rannsókninni var litið á að sjúklingur svaraði ekki meðferð.

² Leiðrétt fyrir meðferðarhóp, skammt SRL við upphaf rannsóknar og upphafsgildi IGF-1
CI = öryggisbil; IGF-1 = insúlínlíkur vaxtarþáttur 1; SRL = sómatóstatín viðtakabindill; ULN = efri mörk eðlilegra gilda

Rannsókn CH-ACM-01

Rannsóknin með samanburði við upphafsgildi, CH-ACM-01, tók til 151 sjúklings. Meðalupphafsgildi IGF-1 var 0,9-föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN). Aðalendapunktur verkunar var hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferð í lok 7 mánaða grunnmeðferðarfasans. Að sjúklingur svaraði meðferð var skilgreint á svipaðan hátt og inntökuskilyrðin, sem IGF-1-gildi lægri en 1,3-föld ULN og GH-gildi lægri en 2,5 ng/ml. Í heildina svöruðu 64,9 % sjúklinga meðferð við lok grunnmeðferðarfasans (sjá töflu 5).

Tafla 5: Niðurstöður fyrir aðalendapunkt rannsóknar CH-ACM-01

	Mycapssa (N = 151)
Sjúklingar sem svara meðferð ¹ , n (%)	98 (64,9)
Nákvæmt 95 % CI fyrir % ²	(58,4; 74,2)

¹ Skilgreint sem IGF-1 < 1,3-föld ULN (leiðrétt fyrir aldri og kyni) og 2 klst. samþætt (integrated) vaxtarhormón < 2,5 ng/ml eftir 7 mánaða meðferð (LOCF-greining)

² Fengið fram með Clopper-Pearson (Exact) aðferð

CI = öryggisbil; GH = vaxtarhormón; IGF-1 = insúlínlikur vaxtarþáttur 1; LOCF = síðasta athugun flutt áfram; ULN = efri mörk eðlilegra gilda

Stig fyrir einstaklingsbundin einkenni hvað varðar þrota í útlimum og liðverki sýndu tölfraðilega marktækan bata í lok aðalmeðferðartímabilsins meðan á meðferð með Mycapssa stóð, samanborið við upphafsgildi meðan á meðferð með sómatóstátin hliðstæðum til inndælingar stóð (p = 0,0165 og p = 0,0382, talið upp í sömu röð).

Börn

Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Octreotid sem gefið er um munn frásogast í þörmunum með flutningi milli frumna. Hjálparefni skammvirkis gegndræpisauka (TPE®) í lyfjablöndunni auðvelda frásög octreotids. Í klínískri rannsókn með prófun á hlutföllum laktúlósa og mannitóls var sýnt fram á að TPE-hjálparefni juku frásög í þörmum með flutningi milli frumna (sjá kafla 4.5). Aukið gegndræpi reyndist vera skammvinnt og afturkræft (sjá kafla 5.1).

Hjá heilbrigðum einstaklingum var alltæk útsetning, mæld með AUC, fyrir stökum skammti af Mycapssa til inntöku (20 mg af octreotid asetati) 95 % til 100 % af útsetningu fyrir stökum skammti af octreotid asetati gefnu undir húð (0,1 mg af octreotid asetati), sem sýnir fram á sambærilega útsetningu. Hámarksþéttni octreotids (C_{max}) var 22 %-33 % lægri eftir inntöku samanborið við gjöf undir húð. Frásogstími var lengri eftir inntöku heldur en eftir gjöf undir húð, hámarksþéttni náðist að meðaltali 1,67-2,5 klst. eftir inntöku og 0,5 klst. eftir gjöf undir húð.

Eftir gjöf á stökum skammti af Mycapssa jókst alltæk útsetning fyrir octreotidi hjá heilbrigðum þátttakendum í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 3 til 40 mg. Hjá sjúklingum með æsavöxt varð skammtatengd aukning á meðalþéttni octreotids í plasma eftir langtímagjöf Mycapssa 40 mg (20 mg tvisvar á dag), 60 mg (40 mg að morgni/20 mg að kvöldi) og 80 mg (40 mg tvisvar á dag).

Áhrif matar á frásög eftir inntöku

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf 20 mg af Mycapssa með mat til u.þ.b. 90 % minnkunar á frásogi. Stórar fituríkar máltíðir einni klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir skammt drógu marktækt úr frásogi Mycapssa (sjá kafla 4.2).

Í öllum 3. fasa rannsóknum voru Mycapssa-hylki tekin að minnsta kosti 1 klukkustund fyrir eða að minnsta kosti 2 klukkustundum eftir máltíð.

Dreifing

Eftir inndælingu undir húð er dreifingarrúmmálið 0,27 l/kg og heildarúthreinsun líkamans 160 ml/mín. Prótínbinding í plasma nemur 65 %. Magn octreotids sem er bundið blóðfrumum er hverfandi.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs eftir gjöf undir húð er 100 mínútur. Brotthvarf á stærstum hluta peptíðsins á sér stað með hæðum en u.þ.b. 32 % skilst óbreytt út í þvagi.

Helmingunartími eftir gjöf á stökum skammti af Mycapssa til inntöku var svipaður og eftir gjöf undir húð (2,66 klst. og 2,27 klst., talið upp í sömu röð).

Hjá sjúklingum með æsavöxt var brotthvarf eftir langvarandi skömmtun örlítið hægara en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, með helmingunartíma við jafnvægi sem var að meðaltali á bilinu 3,2-4,5 klst. við alla skammta (20 mg, 40 mg, 60 mg og 80 mg). Brotthvarfi er lokið u.þ.b. 48 klst. eftir síðasta skammtinn hjá sjúklingum með plasmagildi sem hafa náð jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Útsetning hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði [eGFR] 15-29 ml/mín./1,73 m²) var ekki verulega frábrugðin útsetningu hjá heilbrigðum samanburðarhópum. Einstaklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) sem þurftu á skilun að halda voru með hærri meðalplasmabéttni en þeir sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi og voru með hærri meðalgildi fyrir hámarksþéttni í plasma, útsetningu (AUC) og helmingunartíma, sem er í samræmi við áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir octreotidi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Hugsanlegt er að brotthvarfsgetan minnki hjá sjúklingum með skorpulifur, en ekki hjá sjúklingum með fitulifur.

Lyfjahlvörf octreotids eftir gjöf á 10 mg eða 20 mg skammti af Mycapssa hjá þátttakendum með stöðuga skorpulifur og portæðaháþrýsting (Child-Pugh A eða B) voru sambærileg við lyfjahlvörf hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.2). Ekki er þörf á skammtaöðlgun hjá sjúklingum með Child-Pugh A eða B.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrarannsóknir á octreotid asetati á bráðum eiturverkunum og eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðacfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Rannsóknir á octreotid asetati á æxlun hjá dýrum sýndu ekki vansköpunarvaldandi áhrif, áhrif á fósturvísí/fóstur eða önnur áhrif á æxlun af völdum octreotids við skammta sem námu allt að 1 mg/kg/dag og gefnir voru foreldrum (parental). Fram kom einhver hömlun á lífeðlisfræðilegum vexti afkvæma hjá rottum sem var skammvinn og var talin vera vegna bælingar á vaxtarhormóni fyrir tilstilli mikilla lyfhrifa (sjá kafla 4.6).

Engar sérstakar rannsóknir voru gerðar hjá ungum rottum. Í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu kom fram skertur vöxtur og þroski hjá fyrstu afkomendakynslóð (F1) afkvæma mæðra sem fengu octreotid alla meðgönguna og á meðan afkvæmið var á spena. Seinkun á eistaskriði kom fram hjá karlkyns F1 afkvæmum en frjósemi hjá útsettum karlkyns F1-afkvæmum var eðlileg. Framangreindar niðurstöður voru því skammvinnar og taldar vera vegna hömlunar á vaxtarhormóni.

Krabbameinsvaldandi eiginleikar/langvarandi eiturverkanir

Trefjasarkmein komu fram hjá rottum sem fengu octreotid asetat undir húð í dagskömmtum sem námu allt að 1,25 mg/kg líkamsþyngdar, einkum hjá fjölda karldýra við stungustað þar sem lyfið var gefið undir húð, eftir 52, 104 og 113/116 vikur. Staðbundin æxli komu einnig fram hjá viðmiðunarrottunum, en myndun þeirra æxla var hins vegar rakin til afbrigðilegrar trefjavefsmyndunar vegna viðvarandi

ertandi áhrifa á stungustöðunum og jukust vegna súra mjólkursýru-/mannitól-burðarefnisins. Þessi ósértæku viðbrögð í vef virtust eingöngu vera bundin við rottur. Æxlismein komu hvorki fram hjá músum sem fengu daglegar inndælingar af octreotidi undir húð í skömmtum sem námu allt að 2 mg/kg í 98 vikur, hjá hundum sem fengu daglega skammta af octreotidi undir húð í 52 vikur né hjá krabbaloðöpum sem fengu meðferð með 20 mg/dag af octreotidi til inntöku (sem octreotide hylki) í 9 mánuði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Póvídón
Natríumkaprílat
Magnesíumklóríð
Pólýsorbit 80
Glýserýl mónókaprílat
Glýserýl trikaprílat
Gelátín
Títantvíoxíð (E171)
Metakrílsýru etýlakrílat samfjölíða (1:1)
Talkúm
Trietýlsítrat
Vatnsfrí kísilkvoða
Natríumvetniskarbónat
Natríumlárlsúlfat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geyma má Mycapssa utan kælis í allt að 1 mánuð við hitastig sem er ekki hærra en 25 °C, en eftir það verður að farga lyfinu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólýklórínflúoretýlen [PCTFE]/pólýetýlen [PE]/pólývínýlklóríð [PVC] álþynnur.

Pakkningastærð með 28 magasýrupólum hörðum hylkjum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka hylkin gætilega úr þynnupakkningunni. Sjúklingar skulu ýta varlega neðst eða efst á hylkið en ekki á miðju hylkisins, þar sem það gæti skemmt hylkið. Ráðleggja skal sjúklingum að henda hylkjum sem eru með sprungum eða brotin og taka nýtt hylki úr umbúðunum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1690/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNYJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Eyrópu <http://www.ema.europa.eu>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU AÐBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÍÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Mycapssa 20 mg magasýruþolin hörð hylki
octreotid

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur octreotid asetat sem jafngildir 20 mg af octreotidi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

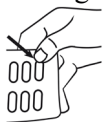
magasýruþolin hörð hylki
28 magasýruþolin hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Hvernig á að taka hylki úr umbúðunum:



Þrýstið VARLEGA á efsta eða neðsta hluta hylkisins.



EKKI þrýsta á miðju hylkisins.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Meðan á notkun stendur má geyma Mycapssa við að hámarki 25 °C í allt að 1 mánuð.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIKA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1690/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Mycapssa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING
--

1. HEITI LYFS

Mycapssa 20 mg magasýruþolin hylki
octreotid

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Amryt Pharmaceuticals DAC

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mycapssa 20 mg magasýrubolin hörð hylki octreotid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Mycapssa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mycapssa
3. Hvernig nota á Mycapssa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mycapssa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mycapssa og við hverju það er notað

Mycapssa inniheldur virka efnið octreotid. Octreotid er samtengt form sómatóstatíns, náttúrulegs efnis sem stjórnar losun vaxtarhormóns hjá mönnum. Octreotid virkar á sama hátt og sómatóstatín en verkun þess endist lengur svo að ekki þarf að taka það eins oft.

Mycapssa er notað til viðhaldsmeðferðar hjá fullorðnum með æsavöxt (acromegaly), sjúkdóm þar sem líkaminn framleiðir of mikið vaxtarhormón. Það er notað hjá sjúklingum þegar sýnt hefur verið fram á að lyf eins og sómatóstatín gagnist þeim.

Venjulega stjórnar vaxtarhormón vexti vefja, líffæra og beina. Við æsavöxt leiðir aukin framleiðsla á vaxtarhormóni (venjulega frá æxli í heiladingli sem ekki er krabbamein) til stækkunar á beinum og tilteknum vefjum og einkennum eins og höfuðverks, mikillar svitamyndunar, dofa í höndum og fótum, þreytu og liðverkja. Meðferð með Mycapssa getur hjálpað til við að draga úr þessum einkennum.

2. Áður en byrjað er að nota Mycapssa

Ekki má nota Mycapssa

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir octreotidi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitað ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en Mycapssa er notað eða meðan á meðferð stendur ef þú ert með:

- **hjarta- eða blóðrásarkvilla**, þar sem lyfið getur haft áhrif á það hversu hraður og reglulegur hjartslátturinn er.
- **gallblöðrukvilla**. Octreotid getur valdið myndun gallsteina og lækinn mun mæla með ómskoðun til að kanna þetta, venjulega á 6 til 12 mánaða fresti á meðan þú færð meðferð með lyfinu.
- **sykursýki**, þar sem Mycapssa getur haft áhrif á blóðsykurinn. Viðvarandi hækkun blóðsykurs getur komið fyrir við langtímanotkun. Einnig hefur verið greint frá lágum blóðsykri. Því gæti lækinn ráðlagt eftirlit með blóðsykursgildum og meðferð við sykursýki.

Ef þú ert með sykursýki af tegund I og færð meðferð með insúlíni, gæti þurft að minnka skammtana meðan á meðferð með Mycapssa stendur.

- hefur verið með **skort á B-12 vítamíni**. Ef þú hefur sögu um skort á B-12 vítamíni gæti læknirinn viljað mæla gildi B-12 vítamíns reglulega meðan á meðferð með Mycapssa stendur, þar sem þetta lyf getur lækkað gildi B-12 vítamíns í blóðinu.

Eftirlit meðan á meðferð stendur

Æxli í heiladingli sem framleiða of mikið vaxtarhormón og valda æsavexti geta stækkað, sem veldur alvarlegum fylgikvillum eins og sjónkvillum. Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með þér með tilliti til stækkunar æxlisins á meðan þú tekur Mycapssa. Ef fram koma vísbendingar um stækkun æxlisins, gæti læknirinn ávísað annarri meðferð.

Læknirinn mun athuga starfsemi lifrarinnar reglulega meðan á meðferð stendur og mun einnig athuga starfsemi skjaldkirtilsins við langvarandi meðferð með Mycapssa.

Börn og unglingar

Mycapssa er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Mycapssa

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn vita ef þú tekur eftirfarandi lyf, þar sem þau geta breytt því hvernig Mycapssa virkar:

- lyf sem stjórna eða draga úr magasýru
- metóklópramíð: lyf til að meðhöndla ógleði og uppköst
- loperamíð: lyf til að meðhöndla niðurgang

Láttu lækinn einnig vita ef þú tekur eitthvað af eftirtöldum lyfjum, sem Mycapssa getur haft áhrif á þegar þau eru notuð samhliða. Ef þú tekur þessi lyf, gæti læknirinn þurft að breyta skömmtum þeirra:

- lyf sem kallast betablokkar, notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting, hjartasjúkdóma eða aðra sjúkdóma
 - lyf sem kallast kalsíumgangalokar, notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting eða hjartasjúkdóma
 - hýdróklórtíazíð: lyf til að meðhöndla háan blóðþrýsting og þrota í vefjum af völdum of mikils vökva
 - kínidín: lyf til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt
 - lísínópríl: lyf til að meðhöndla háan blóðþrýsting og aðra hjartasjúkdóma og sérstaka nýrnasjúkdóma
 - dígoxín: lyf til að meðhöndla veikleika í hjarta og óreglulegan hjartslátt
 - lyf til að viðhalda vökva- og blóðsaltajafnvægi
 - insúlín eða önnur lyf til að meðhöndla sykursýki
 - cíklosporín: lyf til að bæla höfnun eftir ígræðslu, meðhöndla alvarlega húðsjúkdóma og alvarlega augn- og liðbólgu
 - brómókriptín: lyf til að meðhöndla Parkinsonsveiki og aðra sjúkdóma (t.d. æxli í heiladingli) og hjálpa til við að venja af brjósti
 - getnaðarvarnir til inntöku, svo sem getnaðarvarnartöflur: lyf til að koma í veg fyrir þungun eða til að meðhöndla miklar tíðablæðingar
- Mycapssa getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna til inntöku sem innihalda prógestógen.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Forðast skal notkun Mycapssa á meðgöngu og við brjóstagjöf. Þetta er varúðarráðstöfun, þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Mycapssa á meðgöngu og við brjóstagjöf.

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Mycapssa stendur. Ræða skal viðeigandi aðferðir við lækinn, þar sem Mycapssa getur dregið úr virkni getnaðarvarnarlyfja sem innihalda prógestógen. Ef þú notar slíkar getnaðarvarnir er þér því ráðlagt að nota aðrar getnaðarvarnir án hormóna, eða bæta við annarri aðferð á meðan þú tekur Mycapssa.

Akstur og notkun véla

Mycapssa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar skaltu forðast akstur eða notkun véla ef viðbragðshæfni þín er skert vegna aukaverkana eins og sundls, slappleika/preytu eða höfuðverks.

Mycapssa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Mycapssa

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður **upphafsskammtur er 1 hylki tvisvar á dag.**

Lækinn mun auka skammtinn smám saman í skrefum um 1 hylki á dag til að hafa nægilega stjórn á sjúkdómnum, upp að ráðlögðum **hámarksdagsskammti** sem er **4 hylki**. Lækinn mun athuga einkenni þín og gildi efnis sem kallast insulíníkur vaxtarþáttur á u.þ.b. 2 vikna fresti eftir hverja skammtahækkun, til að athuga hvernig líkaminn bregst við nýja skammtinum og til að finna rétta skammtinn fyrir þig.

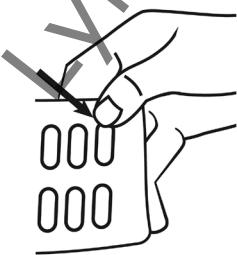
Lækinn mun athuga einkennin sjaldnar þegar þú ert komin(n) á venjulegan dagskammt. Í þessum skoðunum mun lækinn ganga úr skugga um að lyfið virki enn vel fyrir þig.

Aðferð við lyfjagjöf

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Gleyptu hylkin heil með glasi af vatni, að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir neyslu matar. Ráðlagt er að setja upp reglubundna áætlun fyrir töku Mycapssa í tengslum við neyslu matar á hverjum degi (t.d. að taka Mycapssa reglulega að minnsta kosti einni klukkustund fyrir morgunverð og að minnsta kosti 2 klukkustundum eftir kvöldverð).

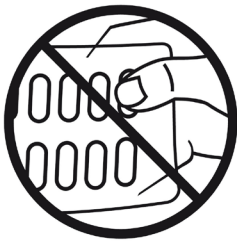
Hvernig á að fjarlægja hylki úr þynnupakkningu:

Þrýstið **VARLEGA** á efsta eða neðsta hluta hylkisins.



EKKI þrýsta á miðju hylkisins. Það gæti skemmt það.

Ef hylki er skaddað eða brotið skaltu henda því (farga því) og taka annað hylki úr pakkningunni.



Ef tekinn er stærri skammtur af Mycapssa en mælt er fyrir um

Ef þú hefur óvart tekið stærri skammt af Mycapssa en mælt er fyrir um skaltu hætta að taka lyfið og láta lækinn strax vita.

Ef gleymist að taka Mycapssa

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taktu einn skammt um leið og þú manst eftir því, svo framarlega sem hann er tekinn a.m.k. 6 klukkustundum fyrir næsta áætlaða skammt. Annars skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að nota Mycapssa

Ekki hætta að taka lyfið án þess að ræða fyrst við lækinn. Ef hætt er að taka Mycapssa, geta einkenni æsavaxtar komið fram á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kviðverkur (magaverkur)
- niðurgangur
- ógleði
- hækkuð blóðsykursgildi
- höfuðverkur
- hægðatregða
- vindgangur
- gallsteinar

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- óþægindi eða uppþemba eða útþaninn kviður (magi)
- meltingartregða
- bólga í slímhúð magans
- sjúkdómur af völdum bakflæðis magasafa
- uppköst
- liðverkir
- slappleiki, þreyta
- þroti í handleggjum og/eða fótleggjum
- hækkuð gildi lifrarensíma
- lágt gildi blóðsykurs
- mislitar hægðir, mjúkar hægðir
- lystarleysi

- hægur hjartsláttur
- öndunarerfiðleikar
- fita í hægðum
- bráð bólga í gallblöðru
- þykknun galls
- hækkuð gildi gallrauða í blóði, úrgangsefnis frá niðurbroti rauðra blóðkorna
- kláði, útbrot
- hárlos
- skjaldkirtilskvillar

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga í óeðlilegum pokum í ristilvegg
- bólga í slímhúð maga og þarma
- áblástur (sár) í munnslímhúð
- æxli sem ekki er ágengt í æðum lifrar
- fækkun hvítra blóðkorna
- minnkuð matarlyst
- sykursýki
- vessaþurrð
- há gildi þríglýseríða í blóðfitu
- eirðarleysi
- kvíði
- þunglyndi, vistarfíring, skapbreytingar, skapsveiflur
- ofheyrnir, ofsjónir
- svefnerfiðleikar
- verkur, dofi og náladofi í úlnlið eða hönd
- athyglisruflun
- bragðtruflun
- minnisskerðing
- óeðlileg tilfinning eins og skert snertiskyn, sviði, stingir, náladofi og kláði
- yfirliðstilfinning
- höfuðverkur vegna stíflaðra skúta
- svefnhöfði
- skjálfti
- aukið táraflæði
- óreglulegur hjartsláttur, hraður hjartsláttur
- skyndilegur húðroði og mikil hitatilfinning
- lágur blóðþrýstingur
- kvilli í slímhúð í nefi, erting í hálsi
- bráð brisbólga
- breyting á hægðavenjum
- munnþurrkur
- hægðaleki, aukið magn hægða
- tíðar hægðir
- kvillar í maga og þörmum, svo sem hreyfitruflanir
- blæðandi gyllinæð
- verkur við kyngingu
- kvilli sem kallast vélindalokakrampi, sem getur valdið því að neðri hringvöðvi vélindans haldist
- lokaður sem veldur erfiðleikum við að kyngja
- stækkun vangakirtils (í kjálka)
- tilfinning um ófullkomna tæmingu þarms
- gallgangastífla
- gulnun húðar, innri líffæra og/eða augnhvítu
- kvilli eftir að gallblaðran hefur verið fjarlægð með skurðaðgerð sem kallast heilkenni eftir gallblöðrunám
- gallsteinakast, gallblöðrukvilli
- fitulífur

- ofnæmisbólga í húð
- aukin svitamyndun
- kvilli sem lýsir sér í of miklu líkamshári
- verkir, svo sem bakverkir, beinverkir, verkir í síðu, verkir í nára
- liðbólga
- vöðvakrampar
- óþægindi eða verkir í vöðvum og beinagrind
- verkur í handleggjum og fótleggjum
- þroti í mjúkvef
- óeðlileg líðan eða vanlíðan
- tilfinning um breytingu á líkamshita
- viðkvæmni
- þorsti
- hjartaóhljóð
- þyngdaraukning eða þyngdartap
- hækkuð blóðgildi:
 - kreatínfosfókínasa
 - kreatíníns
 - laktat dehydrógenasa
 - þvagefnis
 - insúlínlíks vaxtarþáttar
 - lípasa
 - týroxíns

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- hjartakvilli
- hækkuð gildi vaxtarhormóns í blóði
- lítill fjöldi blóðflagna sem gæti leitt til marbletta eða blæðinga
- alvarleg ofnæmisviðbrögð eða önnur ofnæmisviðbrögð
- óeðlilegur hjartsláttartaktur
- bólga í lifur
- minnkað gallflæði
- gula
- ofsakláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mycapssa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Mycapssa má geyma utan kælis í allt að 1 mánuð en má ekki geyma við hærri hita en 25 °C, eftir það skal farga lyfinu.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mycapssa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er octreotid. Eitt hylki inniheldur octreotid asetat sem jafngildir 20 mg af octreotidi.
- Önnur innihaldsefni eru póvídón, natríumkaprílat, magnesíumklóríð, pólýsorbit 80, glýserýlmónókaprílat, glýserýltríkaprílat, gelatín, títantvíoxíð (E171), metakrýlsýruetýlakrílat samfjölíða (1:1), talkúm, trítýlsítrat, vatnsfrí kísilkvoða, natríumvetniskarbónat, natríumlárlífsúlfat (sjá kafla 2 „Mycapssa inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Mycapssa og pakkningastærðir

Mycapssa eru hvít magasýrupolin hörð hylki (magasýrupolíð hylki). Þeim er pakkað í plast/álþynnur í öskju.

Pakkningastærð: 28 magasýrupolin hörð hylki

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Amryt Pharmaceuticals DAC
45 Mespil Road
Dublin 4
Írland

Framleiðandi

Pharbil Pharma GmbH
Reichenberger Strasse 43
33605 Bielefeld
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.